

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Berivoj Mišković**

**Obrasci fetalnog ponašanja u  
normalnim i patološkim trudnoćama  
ispitani pomoću  
četverodimenzionalnog ultrazvuka**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2008.**

Disertacija je izrađena na Klinici za ginekologiju i porodništvo, Opće bolnice „Sveti Duh” u Zagrebu. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Opće bolnice „Sveti Duh”.

**Voditelj rada: prof. dr. sc. Asim Kurjak, dr.med.**

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Asimu Kurjaku, dr.med. na uloženom trudu i vremenu pri izradi ovog rada. Zahvaljujem se mladom kolegi Oliveru Vasilju dr.med. na tehničkoj pomoći. Zahvaljujem se svima koji su na bilo koji način, kolegijalno ili prijateljski pomogli izradu ove disertacije. Zahvaljujem svojoj supruzi, kćeri i sinu na neizmjernom strpljenju i podršci.

## KRATICE

<b>SŽS</b>	Središnji živčani sustav
<b>2DUZV</b>	Dvodimenzionalni ultrazvučni prikaz
<b>3DUZV</b>	Trodimenzionalni ultrazvučni prikaz
<b>4DUZV</b>	Četverodimenzionalni ultrazvučni prikaz
<b>OP</b>	Opći pokreti
<b>REM</b>	Brzi pokreti očiju (engl. rapid eye movements)
<b>SEM</b>	Spori pokreti očiju (engl. slow eye movements)
<b>NEM</b>	Bez pokreta očiju (engl. no eye movements)
<b>FS</b>	Fetalna stanja (engl. Fetal behavioural states)
<b>IUGR</b>	Intrauterini zastoj rasta ploda (engl. intrauterine growth retardation)
<b>FSA</b>	Fetalna srčana akcija
<b>VAS</b>	Vibroakustična stimulacija
<b>CP</b>	Cerbralna paraliza
<b>PPNT</b>	Prenatalni probirni neurološki test
<b>ATNAT</b>	Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta (engl. Amiel Tisson neurological assesment test)
<b>HC</b>	Opseg glave (engl. head circumference)
<b>SD</b>	Standardna devijacija
<b>SMP</b>	Specifični obrazac pokreta (eng. Specific Movement Pattern)
<b>NSMP</b>	Nespecifični obrazac pokreta (eng. Non-Specific Movement Pattern)

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Uvodna razmatranja.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Funkcionalni razvoj SŽS i izvoriste fetalnog ponašanja.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3. Fetalni pokreti.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4. Metode proučavanja fetalnog ponašanja.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. Cerebralna paraliza.....</b>	<b>25</b>
<b>2. PROBLEMATIKA I CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>27</b>
Opći cilj:.....	29
Specifični ciljevi istraživanja: .....	29
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Probirni prenatalni neurološki test (PPNT) .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Plan i metode rada .....</b>	<b>35</b>
3.2.1. Četverodimezionalni ultrazvučni pregled .....	37
3.2.2. 3D/4D oslikavanje i tehnika pregleda.....	37
3.2.3. Tehnika prikaza istraživanih znakova pomoću 4D UZV.....	39
3.2.4. Površinsko oslikavanje.....	40
3.2.5. Artefakti 3D UZV .....	41
3.2.6. Obrada podataka, pohrana volumnih datoteka, slika i video sadržaja .....	42
3.2.7. Sigurnost 4D UZV .....	43
<b>3.3. Postnatalna procijena .....</b>	<b>43</b>

3.3.1.	Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta (ATNAT) .....	44
3.3.2.	Procjena Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders Algri.....	46
<b>3.4.</b>	<b>Statistička metode .....</b>	<b>48</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1.</b>	<b>Opći podaci.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2.</b>	<b>Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama u cijelom uzorku.....</b>	<b>53</b>
4.2.1	Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama $\leq 32$ tjedna.....	60
4.2.2	Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna.....	67
<b>4.3.</b>	<b>Raspodjela i usporedba sume bodova u normalnim i patološkim trudnoćama.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4.</b>	<b>Usporedba Prenatalnog probirnog neurološkog testa i Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta .....</b>	<b>80</b>
<b>4.5.</b>	<b>Faktorska i diskriminacijska analiza.....</b>	<b>82</b>
4.5.1	Diskriminacijska analiza primijenjena na cijeli uzorak .....	84
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>87</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>110</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK .....</b>	<b>112</b>

<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>115</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>119</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>141</b>

# **1. UVOD**

## **1.1. Uvodna razmatranja**

Prošlo je više od sto godina od kada je poznati fiziolog Preyer objavio prvi pregledni rad s temom motoričke aktivnosti fetusa. Autor je cijelo poglavlje u svojoj knjizi «Spezielle Physiologie des Embryo» posvetio toj temi.<sup>1</sup> Fiziolozi i anatomi tog vremena smatrali su da su svi fetalni pokreti rezultat različitih podražaja. Porodničar Ahlfed je 1888g. prvi iznio naprednu tezu kako su pokreti fetusa zapravo spontani pokreti disanja.<sup>2</sup> Prve spoznaje nastajale su na promatranju pobačenih fetusa, promatranju pomicanja majčinog trbuha, odnosno proučavanju ponašanja fetusa za vrijeme carskog reza koji se izvodio u ranoj trudnoći.<sup>1,2,3</sup>

U posljednjim desetljećima morfološke studije fetalnog mozga kao i ultrazvučni prikazi intrauterine fetalne aktivnosti u stvarnom vremenu dale su dragocjene informacije i unijele nove spoznaje o fetalnom ponašanju. Jedna od temeljnih spoznaja bila je da je fetalno ponašanje izravan odraz kompliciranih histogenetskih procesa u razvoju središnjeg živčanog sustava (SŽS). Značajni razvojni događaji, poput uspostavljanja neuralnih veza u različitim područjima mozga, praćeni su pojavom novih obrazaca fetalne aktivnosti ili promjenom već postojećih. Razumljiv je interes istraživača da se istraživanjem fetalnog ponašanja dođe do novih spoznaja o funkcioniranju fetalnog SŽS. Takav pristup bi omogućio uvid u normalnu funkciju fetalnog SŽS ali i prenatalno otkrivanje poremećaja. U tu svrhu istraživači su koristili različite tehnike prikaza fetalnog ponašanja. Uz ultrazvučnu tehniku dvodimenzionalnog prikaza (2DUZV), radije

da tehnika četverodimenzionalnog ultrazvuka (4DUZV) otvara nove perspektive za proučavanje fetalnog ponašanja i omogućava razvoj novih dijagnostičkih strategija.<sup>4</sup>

Poznato je da se u mnogim slučajevima perinatalno oštećenje mozga ne može objasniti fetalnom hipoksijom.<sup>5</sup> Štoviše, sve je veći broj dokaza da su mnogi teški neurološki poremećaji, kao i minimalne cerebralne disfunkcije nastale uglavnom u intrauterinom, a znatno manje u perinatalnom ili postnatalnom razdoblju.<sup>6</sup> Unatoč značajnom napretku u prenatalnoj i perinatalnoj skrbi, za sada ne postoji način kojim bi se utvrdila ili predvidjela navedena oštećenja. Zbog toga je jedan od najvažnijih zadataka suvremene perinatalne medicine razvoj dijagnostičke strategije koja bi omogućila prenatalno otkrivanje oštećenja mozga. Međutim, to podrazumijeva poznavanje normalnih neurorazvojnih procesa te njihov utjecaj na fetalno ponašanje. Najnovija istraživanja fetalnog ponašanja i funkcionalnog razvoj fetalnog SŽS proučeni trodimenzionalnim (3DUZV) i 4DUZV ohrabruju. Ta istraživanja već su nas obogatila novim spoznajama o ovom važnom ali nedovoljno ispitanom području ranog ljudskog razvoja.<sup>4,7</sup>

## **1.2. Funkcionalni razvoj SŽS i izvoriste fetalnog ponašanja**

Fetalno ponašanje je izravan odraz razvoja živčanog, mišićnog i krvožilnog sustava. Prema Hepperu fetalno se ponašanje može definirati kao primjetna akcija ili reakcija fetusa na vanjski podražaj.<sup>8</sup> Sa ultrazvučnog stanovišta, fetalno ponašanje se može definirati kao skup fetalnih aktivnosti zamječenih ili snimljenih u stvarnom vremenu ultrazvučnom opremom. Uvođenje ultrazvuka u stvarnom vremenu bilo je



prekretnica u proučavanju fetalnog ponašanja. Već su prve studije otkrile zapanjujuću raznolikost fetalne intrauterine aktivnosti. Primjerice, dokazano je postojanje fetalne aktivnosti mnogo ranije nego što je majka može primijetiti.<sup>9</sup> Nadalje, napredovanjem trudnoće kvalitativni i kvantitativni obrasci ponašanja se ubrazno šire i postaju sve složeniji. Sporadični pokreti fetalnog tijela, koji su najraniji znaci fetalne aktivnosti, mijenjaju se u dobro organizirane obrasce ponašanja.<sup>9,10</sup> Očigledno je da fetalni obrasci ponašanja izravno odražavaju procese razvoja i sazrijevanja fetalnog SŽS.<sup>9,10,11</sup> Stoga je važno poznavati fiziologiju razvojnih procesa SŽS tijekom trudnoće. Takve spoznaje omogućuju razlikovanje normalnog i abnormalnog razvoja SŽS, kao i ranije dijagnosticiranje različitih strukturalnih i funkcionalnih abnormalnosti.

Najraniji razvoj embrija obilježen je njegovom nepokretnošću.<sup>10,12</sup> Preduvjet za nastanak fetalnih kretnji je postojanje interneuralnih i neuromuskularnih veza, a podrazumijeva urastanje aksona, razvoj sinapsi i stvaranje postsinaptičkih dendrita. U tablici 1. prikazani su razvojni stadiji SŽS tijekom trudnoće.

Tablica 1. Razvojni stadiji SŽS tijekom trudnoće, modificirano prema Hadder's<sup>13</sup>

	Početak	Najintenzivnija aktivnost	Završetak
NEUROGENEZA	Rano embrionalno razdoblje (4. tjedan )	8.-12. tjedna	Oko 20.tjedna
MIGRACIJA	Paralelno s proliferacijom	18.-24 tjedna	38. tjedna
SINAPTOGEZENA	6.-7. tjedan spinalna 8. tjedan kortikalna ploča	Između 13.-18. tjedna nakon 24. tjedna i od od 8. postnatalnog mjeseca do 2. godine života	

In vitro studije pokazale su da stvaranje i širenje akcijskih potencijala započinje odmah nakon povezivanja neurona.<sup>14</sup> Zbog specifičnih endogenih svojstava, povezani neuroni funkcioniraju po određenim obrascima aktivnosti. Općenito gledajući, čini se da su ovi obrasci aktivnosti uvjetovani intrinzičkim svojstvima membrane i sinaptičkom interakcijom umreženih neurona.<sup>15</sup> Najranije sinapse se mogu pronaći u leđnoj moždini kratko prije uspostave embrijskog motiliteta, između 6. i 7. tjedna trudnoće. Zbog toga se smatra da se neuralna aktivnost koja izaziva prve vidljive pokrete embrija stvara u motoneuronima leđne moždine.<sup>16</sup> Važan preduvjet za uspostavu motiliteta je razvoj i inervacija mišićnih vlakana. Primitivna mišićna vlakna (miotube) se mogu kontrahirati tek nakon što ih inerviraju motorni neuroni.<sup>17</sup> Između 6. i 8. tjedna trudnoće fuzijom mioblasti stvorena su mišićna vlakna, razvijene su eferentne i aferentne neuromuskularne veze koje omogućuju spontanu neuralnu aktivnost koja izaziva pokrete.<sup>18</sup> Prvi spontani fetalni pokreti se mogu zapaziti standardnim 2DUZV oko 8. tjedna trudnoće dok 4DUZV ultrazvuk omogućava prikaz fetalnih kretanja tjedan ranije.<sup>9,19</sup>

Oko 7. tjedna trudnoće počinje se razvijati i sazrijevati moždano deblo. U sljedećim tjednima ono postepeno preuzima kontrolu nad fetalnim pokretima, što rezultira širenjem repertoara motorike i obrazaca ponašanja. Moždano deblo sadržava jezgre moždanih živaca, silazne motorne putove prema leđnoj moždini i strukture koje reguliraju srčanu frekvenciju te cikluse sna i budnosti. Do porođaja će podjedinice moždanog debla ostati glavni regulator svih obrazaca fetalnog ponašanja. Moždano deblo se sastoji od produljene moždine, ponsa i srednjeg mozga, a stvara se i sazrijeva u smjeru od kaudalnog ka rostralnom. To znači da se filogenetski starije strukture, kao što je

produljena moždina, u trudnoći stvaraju i sazrijevaju ranije. Velike strukture produljene moždine su oblikovane sa 7 do 8 tjedana, a sasvim su zrele u 7 mjesecu trudnoće. Uz mnoštvo jezgara, produljena moždina je ishodište mnogih silaznih motornih putova koji refleksno pokreću trup i ekstremitete. Produljena moždina također sadržava pet kranijalnih živaca (VIII – XII), koji uvelike utječu na grube pokrete tijela, srčanu aktivnost, disanje i okretanje glave. Kako produljena moždina sazrijeva prije struktura koje su smještene rostralnije, refleksni pokreti glave, tijela, ekstremiteta, kao i pokreti disanja i promjene srčane frekvencije pojavljuju se prije drugih funkcija. Stvaranje ponsa započinje gotovo istodobno, ali je njegovo sazrijevanje produljeno. Strukture ponsa uključuju V –VII kranijalni živac, fasciculus longitudinalis medialis, tegmentum ponsa, raphe i locus nucleus coeruleus koji uz, fetalnu aktivnost, utiču i na cikluse sna i budnosti. Pokreti lica, koje također kontroliraju V i VII kranijalni živci, pojavljuju se oko 10. do 11. tjedna trudnoće. Zakašnjela uspostava specifičnijih funkcija, kao što su selektivni odgovor na zvukove i vibraciju, može se objasniti produljenim sazrijevanjem ponsa. Zbog toga visoke razine aktivnosti ponsa koje uključuju percepciju glasnih zvukova mogu izazvati okretanje glave, pokrete čitavog tijela i reakciju trzanja u trećem trimestru. Iako se srednji mozak počinje formirati gotovo istodobno s ponsom, njegovo sazrijevanje počinje tek od drugog trimestra. Sastoji se od substantiae nigrae koja stvara dopamin, donjih (auditornih) i gornjih (vizualnih) kolikula, te III i IV kranijalnog živca koji zajedno sa fasciculus longitudinalis medialisom i VI kranijalnim živcem, kontroliraju pokrete očiju. To objašnjava zakašnjelu uspostavu pokreta očiju koji se ne mogu registrirati prije 16. tjedna trudnoće. U daljnjem tijeku trudnoće fetus lako reagira na zvuk te se refleksno orijentira, okreće glavu i reagira postraničnim pokretima očiju ako je

dovoljno stimuliran. S druge strane, pokreti očiju, kao odgovor na svjetlosnu stimulaciju, pojavljuju se kasnije, tek nešto prije termina porođaja.<sup>20, 21</sup>

Općenito gledajući, osnovne se strukture diencefalona i moždanih hemisfera formiraju krajem 8.tjedna trudnoće.<sup>21</sup> Razvoj moždanih hemisfera započinje proliferacijom neurona iz germinativnog sloja koji je smješten uz same ventrikule. Nakon proliferacije slijedi migracija neurona točno određenim slijedom i rasporedom. Za odvijanje tog procesa ključnu ulogu ima tzv subplate zone. Radi se o prolaznoj moždanoj strukturi koja je smještena ispod kortikalne ploče, a ima iznimno značajnu ulogu u razvoju plastičnosti mozga. Po završetku migracije neurona slijedi diferencijacija u dendrite i aksone, produkcija neurotransmitera i stvaranje sinapsi.<sup>22</sup> Proces diferencijacije se odvija nekoliko mjeseci prije i poslije porođaja. Iako razvoj sinapsi u moždanoj kori kod čovjeka započinje nakon stvaranja kortikalne ploče krajem 8. tjedna, razvoj sinapsi tijekom prvog trimestra je minimalan, a sam proces stvaranja sinapsi nastavlja se kroz cijeli život.<sup>23</sup> U drugoj polovini trudnoće, istodobno sa stvaranjem neurona, događa se najveća produkcija glija stanica. Proces mijelinizacije započinje u drugom trimestru trudnoće i nastavlja se kroz prvu godinu života. Sam proces mijelinizacije aksona odvija se pod utjecajem određenih tipova glija stanica. Treba istaći da uz opisane funkcije stvaranja i produkcije, značajna odlika mozga u razvoju jest i odumiranje polovine stvorenih neurona te njihova eliminacija procesom apoptoze. Ovaj proces je jedno od najvažnijih histogenetskih događanja tijekom razvoja mozga ali nije karakterističan samo za to razdoblje. Slične promjene u smislu eliminacije aksona i sinapsi događaju se između 18 mjeseci starosti i početka puberteta. Proizlazi da se SŽS oblikuje i regresivnim događanjima koja su inducirana neurokemijskim procesima i složenom neuronskom

aktivnosti. Neuralne stanice i sinapse koje preostanu imaju najbolju mogućnost prilagodbe na okoliš i obrane od različitih toksika.<sup>21, 23</sup>

Iznimna ekspanzija moždanih hemisfera, koja je rezultat opisanih histogenetskih procesa, nastavlja se do kraja trudnoće. Formiranje spinotalamičkog trakta završeno je u 20. tjednu trudnoće a njegova mijelinizacija u 29. tjednu trudnoće.<sup>24</sup> Talamokortikalne sveze uspostavljaju se između 24. i 26. tjednu trudnoće.<sup>25, 26</sup> Od 29. tjedna mogu se registrirati evocirani potencijali iz moždane kore, što ukazuje na to da je od ovog razdoblja aktivna funkcionalna veza između periferije i kore.<sup>24</sup> Uspostavljanje talamokortikalnih veza je, čini se, osnovni preduvjet za kortikalnu analizu osjetilnih podražaja. Diferencijacija kortikalnih zona započinje između 24. i 34. tjedna i nastavlja se do kraja trudnoće.<sup>27</sup> Neuralna diferencijacija i laminarna distribucija talamokortikalnih aksona dovode do pojave šesteroslojne laminacije neokorteksa nakon 32. tjedna trudnoće.<sup>28</sup> Ipak, potrebno je naglasiti da je cerebralni korteks još vrlo nezreo, unatoč početnoj diferencijaciji u slojeve koji su istovjetni korteksu odraslog čovjeka.

Raznolikost repertoara fetalnih pokreta koji su prisutni tijekom intrauterinog života postavlja pitanje njihove uloge i važnosti za normalan razvoj fetusa. Otkriće da intrauterina motorna aktivnost postoji u različitim životinjskim vrstama, uključujući čak i beskralješnjake, upućuje na njihovu važnost za proces neurološkog razvoja. Nedavna teorija o selekciji neurona predlaže postojanje genetski predodređenih neuronskih mreža na početku razvoja. Te mreže podliježu značajnim promjenama kroz dinamičku epigenetsku regulaciju histogenetskih procesa.<sup>29</sup> Razvoj se zatim nastavlja selekcijom na temelju aferentnih informacija izazvanih pokretima, a izbor je završen opstankom najbolje neuronske mreže i motornog obrasca.<sup>30</sup> Prema toj teoriji fetalni bi pokreti mogli

biti važni za regulaciju nekih histogenetskih procesa u mozgu i leđnoj moždini, kao što su programirana stanična smrt ili fino podešavanje procesa povezivanja u živčanom sustavu.<sup>30</sup> Posljedično, motorička aktivnost fetusa postaje ključni čimbenik za razvoj većine dijelova živčanog sustava i mišića.

Oštećenje mozga može nastati tijekom cijele trudnoće. Ono može biti genetski uvjetovano, ali može biti i posljedica razvojnih i stečenih poremećaja. Tip oštećenja ovisi o razdoblju u kojem se dogodi određena noxa. U slučaju da se oštećenje dogodi u početku trudnoće, u vrijeme kada se formira osnova za SŽS, posljedice za njegovu strukturu i funkciju mogu biti višestruke i opsežne. Ako se oštećenje dogodi kasnije, najveći štetni učinak ima na organizacijske procese u korteksu i na mijelinizaciju aksona. Spektar neuroloških oštećenja očituje se od lakših oblika poremećaja ponašanja i učenja pa sve do cerebralne paralize (CP).<sup>31</sup>

### **1.3. Fetalni pokreti**

Kompleksan razvoj osjetilnih, kognitivnih i motoričkih funkcija ploda izravno zrcale razvojne i maturacijske procese u SŽS.<sup>28, 31, 32, 33</sup> Stoga je posve razumljiv interes znanstvenika i kliničara za istraživanjem fetalnog ponašanja. Temeljne spoznaje o fetalnim pokretima omogućio je 2DUZV. Prvi spontani fetalni pokreti mogu se uočiti između 7 i 7.5 tjedana trudnoće. Oni se sastoje od spore fleksije i ekstenzije trupa, a praćeni su pasivnim promjenama položaja fetalnih ekstremiteta. Ovi takozvani crvoliki pokreti se javljaju u nepravilnim razmacima. Između 8. i 9. tjedna zamjenjuju ih trzajni pokreti (engl. startles) i Opći Pokreti (OP) (engl. General Movements).<sup>9, 12</sup> U nastavku

trudnoće javlja se cijeli spektar raznolikih pokreta. Donosimo detaljan opis svakog pojedinog pokreta prema opisu autora koji su ih prvi istražili i opisali u studijama na 2DUZV .<sup>9, 10, 11, 12</sup>

Trzaji su brzi, generalizirani pokreti koji započinju u rukama i/ili nogama i šire se na trup i vrat. Traju oko jedne sekunde, javljaju se pojedinačno i sporadično, kao ponavljajući pokreti. Rijetko se mogu nastaviti na OP. Autori OP opisuju kao spore pokrete koji zahvaćaju cijelo tijelo, traju od nekoliko sekundi do minute. Obilježje ovih pokreta jesu nepravilnosti u pokretima ruku, nogu, vrata i trupa. Pokreti rastu i opadaju u intenzitetu, snazi i brzini. Unatoč ovakvoj raznolikosti, autor upozorava da se OP moraju promatrati kao točno određeni obrazac fetalnog ponašanja koji se lako prepoznaje. U 10. tjednu trudnoće javljaju se istodobno izolirani pokreti ruku i nogu s time da su pokreti ruku češći u odnosu na pokrete nogu.

Štucanje - ponavljajuće ritmičke kontrakcije ošita koje mogu trajati i nekoliko minuta, za razliku od trzaja, počinje iz trupa, a mogu uslijediti i pokreti ekstremiteta.

Pokreti disanja - paradokсни pokreti ošita (koji inače iza porađaja vode u inspirij) uzrokuju uvlačenje toraksa uz istodobno izvlačenje trbuha prema naprijed. Za vrijeme „disanja“ amnijska tekućina ne ulazi u pluća. Sekvence disanja mogu biti pravilne i nepravilne, a izolirani pokret disanja može podsjetiti na uzdah.

Izolirani pokreti rukom i nogom - mogu se javiti bez sudjelovanja ostalih dijelova tijela. Variraju u amplitudi i brzini.

Trzaji - brza fleksija i ekstenzija ekstremiteta ili vrata, bez sudjelovanja trupa, nikad nisu generalizirani niti su ponavljajući.

Klonički pokreti - ponavljajući, brzi pokreti jednog ili više ekstremiteta, učestalost tri u sekundi. Rijetke su epizode s više od tri do četiri udara kod normalnih plodova.

Izolirani pokreti šake - zajedničko ili pojedinačno, ponavljajuće otvaranje ili zatvaranje prstića. Šaka se može rotirati unutra ili van (pronacija ili supinacija)

Pokret šake prema glavi - dodir šake i lica pokretom šake prema glavi ili obrnuto, glave prema šaci. Kontakt između šake i usta se događa, ali ga je teško precizirati jer nije lako uočljiv.

Retrofleksija glave - pomak glave unatrag. Varira u brzini od sporog prema brzom. Glavica može ostati u retrofleksiji od 1 sekunde do 1 minute. Često je popraćena hiperekstenzijom kralježnice.

Lateralna rotacija glave - izolirani pokret tijekom kojeg se glava rotira iz središnje linije lateralno ili u obrnutom smjeru. Pokret je spor, a amplituda može varirati.

Ritmički pokreti glave s jedne na drugu stranu - spori pokreti glave a mogu imati raspon od 180 stupnjeva.

Antefleksija glave - pomak glave prema naprijed, obično sporo.

Otvaranje usta - izolirani pokret koji varira u amplitudi i brzini. Ponekad se vidi plaženje jezika.

Zijevanje - polagano otvaranje usta, zadržavanje nekoliko sekundi a potom brzo zatvaranje.

Pućenje usnica- predstavlja lagani pokret čeljusti bez otvaranja usta, uz pet do deset pokreta usnica, traje oko četiri do pet sekundi.

Dojenje - ritmični pokreti čeljusti otprilike jednom u sekundi. Varira u dužini trajanja, ponekad se nastavlja gutanje koje ukazuje da fetus pije plodovu vodu.



Istezanje - složeni pokret koji se sastoji od izvijanja kralježnice, retrofleksije glave, abdukcije, vanjske rotacije i elevacije ruku. Pokret je pojedinačan i traje nekoliko sekundi.

Rotacija - energičan pokret oko uzdužne ili poprečne osi fetusa.

Izmjenični pokreti nogama - stopala dodiruju zid uterusa. Pri izvođenju pokreta može doći do prebacivanja nogu preko glave.

Pokreti očiju - mogu biti spori, brzi i ponavljajući (nistagmoidni). Jasno se vide pomaci očnih jabučica unutar orbita ili još jasnije kao pomaci leća.

Prechtl upozorava na činjenicu da kvaliteta spontanih pokreta, a osobito kvaliteta OP, izravno i precizno odražava stanje SŽS fetusa i malog djeteta (novorođenčeta i dojenčeta). Autor ističe da deskriptivna terminologija koja se koristi u istraživanjima fetalnog ponašanja izravno ukazuje na postojanje kontinuiteta pokreta u fetalnom i postnatalnom razdoblju. Osim što su definirali i opisali pokrete, nizozemska i austrijska grupa je prikazala redoslijed pojavljivanja pojedinih pokreta tijekom prvog trimestra.<sup>9, 10,</sup>

<sup>11, 12, 34</sup> (tablica 2)

Tablica 2. Redoslijed pojavljivanja pojedinih fetalnih pokreta tijekom prvog trimestra<sup>10</sup>

Tip pokreta	Tjedni trudnoće				
	7	8	9	10	11
Postranično sagibanje	+	+	+	+	+
Opći pokreti		+	+	+	+
Trzaj		+	+	+	+
Izolirani pokret rukom			+	+	+
Izolirani pokret nogom			+	+	+
Štucanje			+	+	+
Sisanje			+	+	+
Gutanje			+	+	+
Pokret rukom prema licu				+	+
Retrofleksija glave				+	+
Antefleksija glave				+	+
Rotacija glave				+	+
Pokreti disanja				+	+
Istezanje				+	+
Otvaranje čeljusti				+	+
Zijevanje					+

Od 10. tjedna trudnoće nadalje broj i frekvencija fetalnih pokreta raste, a počinje se širiti i njihov repertoar. U 9. tjednu se uočavaju izolirani pokreti rukom, u 10. tjednu postaju složeniji zbog pokreta u lakatnom zglobu. U 11. tjednu mogu se već zapaziti promjene u položaju prstiju. Stiskanje i otvaranje šake se lako promatra u 12. i 13. tjednu. Studije izvedene s 3D i 4DUZV, ukazuju da se već s 13 i 14 tjedana mogu vidjeti izolirani pokreti prstiju, kao i porast aktivnosti pokreta šake i prstiju. Između 14. i 19. tjedna fetus su iznimno aktivni, s najdužim razdobljem mirovanja od samo 5 do 6 minuta. U 15. tjednu trudnoće može se zapaziti 15 različitih pokreta. Uz krupne pokrete tijelom i izolirane pokrete ekstremiteta lako se mogu raspoznati i retrofleksija, antefleksija te rotacija glave. Nadalje, pokreti lica poput otvaranja čeljusti, zijevanja, sisanja, gutanja te štucanja mogu biti dodani širokom repertoaru aktivnosti u ovom

razdoblju. Na kraju, između 16. i 18. tjedna trudnoće mogu se primijetiti spori kotrljajući pokreti očiju.<sup>35, 36</sup>

Aktivnost i raznolikosti fetalnog motornog ponašanja u ovom razdoblju izravno je povezana s razvojem neuronskih veza kroz aksonalno urastanje, sinaptogenezu i dendritičku proliferaciju. Ipak, potrebno je naglasiti da se unatoč velikoj raznolikosti fetalnih motornih obrazaca u prvoj polovici trudnoće, dinamički obrazac neuronskog stvaranja i migracije, kao i moždani neuronski krugovi, smatraju se još nedovoljno zrelima da bi gornji kontrolni centri bili uključeni u fetalno motorno ponašanje.<sup>27</sup>

Osnovno obilježje druge polovice trudnoće jest organizacija fetalnih pokreta. Razdoblja fetalnog mirovanja rastu, a ciklusi odmora i aktivnosti postaju prepoznatljivi. U ovom razdoblju ne javljaju se novi fetalni pokreti. Broj krupnih pokreta tijela, koji ima tendenciju rasta od 9. tjedna nadalje, postepeno se smanjuje tijekom posljednjih 10 tjedana trudnoće.<sup>37, 38</sup> Nađeno je da je u terminu prosječan broj krupnih pokreta tijela, po satu, bio 31 (raspon 16-45), s razdobljem između pokreta čije se trajanje kretalo između 57 do 75 minuta.<sup>39</sup> Iako je to smanjenje isprva bilo objašnjavano kao posljedica smanjenja količine plodove vode, danas se zna da je to rezultat procesa sazrijevanja SŽS.<sup>20</sup> Istodobno sa smanjenjem broja krupnih pokreta može se primijetiti porast broja pokreta lica, uključujući i otvaranje/zatvaranje čeljusti, gutanje i žvakanje. Ti se pokreti mogu vidjeti u razdobljima odsustva krupnih pokreta tijela i taj se obrazac smatra odrazom normalnog neurološkog razvoja fetusa.<sup>37</sup>

Pokreti očiju se mogu također pratiti u drugoj polovici trudnoće, a naročito tijekom trećeg trimestra. Najraniji se pokreti očiju pojavljuju između 16. i 18. tjedna u obliku sporadičnih pokreta ograničene frekvencije. Od 24. do 26. tjedna započinje

njihova konsolidacija uz povećanje učestalosti. U 33. tjednu trudnoće možemo razlikovati dva oblika očnih pokreta koji se izmjenično javljaju: REM (engl. rapid eye movements; brzo pokretanje očiju) i SEM (engl. slow eye movements; spori pokreti očiju). Tijekom posljednjih 10. tjedana trudnoće sazrijevaju procesi koji održavaju taj ritam. U tom razdoblju trudnoće REM i NEM faza (engl. no eye movements NEM; bez pokreta očiju) traju 27-29, odnosno 23-24 min. što je slično vrijednostima u novorođenčadi. Od 36. tjedna pa nadalje pokreti očiju se integriraju sa srčanom akcijom i fetalnim pokretima, u dobro organizirane i koherentne obrasce ponašanja.<sup>36</sup> Na temelju tih spoznaja Nijhuis i suradnici uvode koncept tzv. fetal behavioural states odnosno fetalnih stanja (FS). Ona su posve razvijena u fetusa nakon 36. tjedna trudnoće i slična su onima kod terminske novorođenčadi. Oni razlikuju četiri stupnja fetalne aktivnosti i budnosti, te ukazuju da se u tom stadiju trudnoće naizmjenično javljaju razdoblja spavanja i pune, spontane fetalne aktivnosti.<sup>40</sup> Mnoga istraživanja fetalnog ponašanja temeljena su na Nijhuisovoj koncepciji FS.<sup>41, 42, 43, 44, 45, 46</sup>

Prechtl prvi ukazuje na važnost OP te upozorava da je moguće dijagnosticirati plod sa nurooštećenjem na temelju njihove procjene.<sup>47, 48, 49</sup> Ova temeljna zapažanja i preporuke našla su potvrdu u neonatalnim istraživanjima i istraživanjima fetalnog ponašnja u normalnim i patološkim trudnoćama. Neonatalnom procjenom kvalitete OP u nedonoščadi i terminske novorođenčadi moguće je dijagnosticirati oštećenje SŽS. Oni gube karakterističnu skladnost, tečnost i kompleksnost te postaju grčeviti i nesinkronizirani. Važnost koncepta OP potvrđuje činjenica da procjena neonatalnog ponašanja često daje više podataka o funkciji mozga nego sve postnatalne metode i funkcionalna testiranja novorođenčeta.<sup>50, 13</sup> Potpun, temeljit i razumljiv opis procjene

spontane motorike OP, kao dijagnostičkog sredstva za otkrivanje moždanih disfunkcija u novorođenčadi dala je Einspieler sa suradnicima.<sup>51, 50</sup> Promjene OP i obrazaca fetalnog ponašanja primjećene su u patološkim trudnoćama kao što su šećerna bolest, anencefalija ili intrauterini zastoje rasta ploda.<sup>52, 46, 53, 54</sup> Dezorganizacija obrazaca fetalnog ponašanja i gubitak OP jasno se mogu uočiti pri proučavanju motorike fetusa s različitim sindromima i kromosomskim greškama.<sup>54, 55</sup> Na žalost, unatoč mnoštvu dokaza da kvalitativna procjena OP omogućuje dijagnozu moždanog oštećenja, precizni kriteriji za prenatalnu neurološku procjenu fetusa još nisu ustanovljeni, uglavnom zbog nedostatka primjerene tehnologije.<sup>47</sup>

#### **1.4. Metode proučavanja fetalnog ponašanja**

Promatranje fetusa u njegovom vlastitom okruženju omogućeno je tek nakon uvođenje 2DUZV u kliničku praksu. Od sedamdesetih godina prošlog stoljeća započela su istraživanja fetusa koja su provodili uglavnom porodničari. Tek su zajednička istraživanja porodničara i razvojnih neurologa dovela do novih, temeljnih spoznaja glede fetalnog ponašanja.<sup>10, 12, 40, 56, 57</sup>

S obzirom na tehnološke prednosti, 4DUZV mogao bi omogućiti važan iskorak u istraživanjima fetalnog ponašanja. Tijekom posljednjih nekoliko godina zagrebačka grupa započela je opsežno istraživanje u normalnim i patološkim trudnoćama pomoću 3D i 4DUZV. Uz pomoć 4DUZV može se već u najranijem stadiju trudnoće procijeniti fetalne pokrete jednako precizno kao konvencionalnim 2DUZV.<sup>58</sup> Štoviše, kvalitativna procjena pokreta pokazala se boljom zbog trodimenzionalnog prikaza fetusa. Većinu

kompleksnih sekvenci fleksije i ekstenzije ruku i nogu moguće je bolje procijeniti pomoću 4DUZV.<sup>58</sup> Osim toga, uz pomoć 4DUZV možemo otkriti posve suptilne promjene kao što su rotacije i promjene u smjeru pokreta. Te dodatne komponente, koje pokretima daju tečnost i eleganciju, stvaraju dojam kompleksnosti i varijabilnosti.<sup>488,58</sup> Navedene mogućnosti 4DUZV osobito su dragocjene u procjeni OP. U drugom i trećem trimestru moguće je odrediti smjer kretanja ekstremiteta što olakšava kvalitativnu analizu pokreta.<sup>59</sup> Najnovija istraživanja zagrebačke grupe s 4DUZV otkrila su široki repertoar pokreta lica i mimike kao što su smijanje, mrgođenje, pućenja usnica, pokreti očnih kapaka itd. Kombinacija ovih pokreta neodoljivo podsjeća na emotivne izraze odraslih.<sup>59</sup> To važno otkriće koje je omogućio 4DUZV potiče nova istraživanja koja bi trebala odgovoriti na pitanje na kojoj razini fetalna mimika odražava funkciju i integritet SŽS. Na prvom mjestu potrebno je precizno definirati kriterije pomoću kojih bi bilo moguće razlikovati pojedine pokrete lica te odrediti njihovu vremensku pojavnost tijekom trudnoće. Pohranjeni 4DUZV prikazi u trećem trimestru mogu se uspoređivati s video zapisima ponašanja nedonoščadi, novorođenčadi i dojenčadi.<sup>60</sup> Istraživanje o fetalnoj intrauterinoj aktivnosti daleko je od završetka, jer bi razvoj novih tehnologija za promatranje i snimanje trebalo obogatiti naše znanje ne samo o fetalnom ponašanju nego i o fetalnoj osjećajnosti.<sup>61</sup>

Uz ultrazvuk, istraživači su koristili i druge tehnike za istraživanje fetalnog ponašanja.

Aktokardiografija je metoda koja simultano prati fetalne pokrete, kontrakcije uterusa te fetalnu srčanu akciju (FSA). Metoda je vrlo dobra za kvantifikaciju fetalnih pokreta, ali je loša za njihovu kvalitativnu procjenu. Neke usporedne studije praćenja

perioda aktivnosti, mirovanja i pojedinačnih pokreta pokazale su da je aktokardiografija bolja metoda od promatranja i analize pokreta s 2 DUZV.<sup>62, 63</sup>

Analiza FSA može se koristiti za procjenu fetalnog neuralnog statusa, a nije dio standardnog, rutinskog postupka. Uz rutinsku kliničku uporabu, kardiotokografija se danas koristi i u istraživačke svrhe. Poznato je da se tijekom trudnoće mijenja varijabilnost i temeljna srčana frekvencija. Te promjene su prouzročene ne samo različitim kardiovaskularnim potrebama fetusa nego i procesima neuralnog sazrijevanja tijekom trudnoće.<sup>64</sup> Mnogi autori ukazuju na visoku korelaciju između FSA i fetalnih pokreta te pokreta očiju.<sup>65</sup> Istraživači u tom području slažu se da je varijabilnost srčane frekvencije bitniji podatak od same temeljne frekvencije.<sup>66, 67</sup> Magnetokardiografija i fonokardiografija se koriste za detekciju i pojačanje izlaznog fetalnog R vala, ali metode su uvelike u eksperimentalnoj fazi i nemaju primjenu u svakodnevnoj praksi.<sup>65</sup>

Nijhuis i suradnici za istraživanje FS koriste istodobno dva ultrazvučna aparata za prikaz pokreta tijela, očiju te FSA koja se kontinuirano bilježi za vrijeme pregleda.<sup>40</sup> Fetalna stanja se razvijaju stupnjevito od 28. tjedna trudnoće prema terminu. Autori ukazuju da se tek iza 36. tjedna mogu razlikovati četiri jasno definirana FS sna i budnosti zbog takozvane koincidencije promatranih parametara. Prije tog razdoblja postoji velika učestalost tzv. perioda nekoincidencije. Pod tim terminom autori podrazumijevaju da u promatranom razdoblju kombinacija pokreta i FSA ne ispunjava kriterije niti jednog od četiri osnovna FS. Inače, autori su ih podijelili na sljedeći način: 1F ili faza mirnog sna (quite sleep); 2F ili faza aktivnog sna (active sleep); 3F ili faza mirne budnosti (quiet wakefulness); 4F ili faza aktivne budnosti (high activity). Motoričku aktivnost tijekom navedene četiri faze autori opisuju na sljedeći način:

- 1F: Nema pokreta tijela izuzevši trzaje, nema pokreta očiju - stanje smanjene aktivnosti
- 2F: Česti i periodički veliki pokreti tijela s kontinuiranim pokretima očiju - stanje umjerene aktivnosti
- 3F: Odsutni pokreti tijela s kontinuiranim pokretima očiju
- 4F: Energični, snažni i konitnuirani pokreti tijela s kontinuiranim pokretima očiju

1F i 2 F su dva različita stupnja spavanja, dok su 3F i 4F dva stanja budnosti. Istraživanja su ukazala na sličnost ponašanja fetusa i novorođenčadi u stadijima 1F, 2F i 4F. Stadij 2F je najčešći tijekom trudnoće, dok je 3F najrjeđi i najkratkotrajniji. Prema autorima, samo postojanje i razvoj opisana četiri FS jasno ukazuju na integritet fetalnog SŽS i mogu biti podloga za istraživanje fetalnog ponašanja.<sup>40, 68</sup>

Pojedina istraživanja koristila su metodu vibroakustične stimulacije (VAS) fetusa. U kliničku uporabu uvedena je prije tridesetak godina.<sup>69, 70, 71</sup> Tehnika VAS se sastoji u podražaju fetusa pomoću specijalno konstruiranih vibroakustičnih stimulatora koji se stavljaju na majčin trbuh u razini fetalne glavice. Procjena fetalnog ponašanja i neuralnog integriteta bazira se na činjenici da VAS kod fetusa izaziva trzajne pokrete, mijenja FSA i disanje. Vibroakustična stimulacija ploda ponekad može čak promijeniti i stav fetusa npr. okret iz zatka na glavu. Predmnijeva se da je određeni tip reakcije na podražaj uvjetovan stanjem fetalnog senzoričkog i motornog sustava. Autori često koriste tzv. tehniku habituacije za ispitivanje fetalnog ponašanja. Habituacija je fenomen smanjenog fetalnog odgovora na ponovljenu VAS.<sup>69, 72, 73</sup> Način i stupanj fetalnog odgovora ovisan je o snazi podražaja. Intezivna VAS (npr. više od 85dB) izaziva kod fetusa trzaje, akceleracije, tahikardiju, mokrenje, smanjenje fetalnog disanja i izrazito



naglu promjenu fetalnog stanja.<sup>41, 74, 75</sup> Blaža VAS izaziva umanjen i slabiji motorni odgovor fetusa te manje promjene srčanog ritma.<sup>76, 77</sup> Nezreli fetusi mogu odgovoriti sa akceleracijama FSA ili pak lakšim deceleracijama.<sup>78, 79</sup> Osim VSA, autori za istraživanje fetalnog ponašanja koriste i stimulaciju svjetlom. Autori su zaključili da fetalni odgovor izravno ovisi o trenutnom FS.<sup>80</sup>

### **1.5. Cerebralna paraliza**

Cerebralna paraliza (CP) je termin kojim se opisuje kronično stanje poremećene mišićne koordinacije i ograničene tjelesne pokretljivosti. Riječ „cerebralna“ odnosi se na mozak, a riječ „paraliza“ upućuje na poremećaj pokreta ili držanja tijela. Osoba koja boluje od CP, zbog oštećenja mozga, nema mogućnost korištenja nekih mišića na uobičajeni, normalan način. Djeca s CP možda neće moći hodati, govoriti ili igrati se na isti način kao većina druge djece.<sup>81</sup> Stoga su u pojedinim državama odštete djeci koja boluju od CP općenito među najvećim. Radi ilustracije, naknade mogu doseći i do 40 milijuna dolara po pojedinom slučaju.<sup>82</sup>

Dugo je prevladavala hipoteza da su uzroci CP prematuritet, neonatalna hipoksija i porođajna trauma.<sup>83</sup> Posljednjih 20 godina taj je stav ozbiljno osporen kliničkim i epidemiološkim istraživanjima koja ukazuju da čak 70 do 90% CP nije prouzročeno intrapartalnim događanjima.<sup>84</sup> Izolirana intrapartalna hipoksija uzrokom je u tek 4% teških i srednje teških novorođenačkih encefalopatija. Uzroci novorođenačke encefalopatije su heterogeni i njezina etiopatogeneza može imati ishodište u predkonceptijskom ili antepartalnom razdoblju. U preko 70% slučajeva novorođenačkih

encefalopatija nisu pronađeni dokazi intrapartalne hipoksije.<sup>84</sup> Simptomi CP koji se pokazuju tijekom novorođenačke i dječje dobi najčešće su prouzročeni neprepoznatim incidentom u sredini trudnoće.<sup>83</sup> U nekim slučajevima oštećenja tijekom trudnoće mogu umanjiti sposobnost adaptacije ploda u porođaju te izazvati posljedična akutna hipoksična oštećenja.<sup>83</sup>

Postojala su optimistična razmišljanja da će se, zahvaljujući modernom razvoju porodništva i neontalne skrbi CP posve eliminirati. Takva razmišljanja temeljila su se prije svega na povećanju broja carskih rezova, uvođenju kardiotokografije i napretku neonatalne skrbi, napose u tehnološkom smislu. Nažalost, unatrag nekoliko zadnjih desetljeća od 1951. godine učestalost CP ostala je nepromijenjena i iznosi 2 do 4 na 1000 novorođenih.<sup>85, 86, 87</sup>

U posljednje vrijeme istraživanja su donijela bitan napredak u razumijevanju etiopatogeneze CP. Unatoč tomu, i dalje nismo u mogućnosti prepoznati trenutak kada nastaje nepovratno oštećenje mozga za vrijeme trudnoće. Danas je posve jasno da bi trebalo preispitati uvriježeni stav o intrapartalnoj asfiksiji kao uzroku CP i usmjeriti istraživanje na otkrivanje oštećenja SŽS fetusa tijekom trudnoće.

## 2. Problematika i cilj istraživanja

Iako se u posljednjih tridesetak godina provode sustavna istraživanja fetalnog ponašanja, ona nisu izazvala odgovarajući interes kliničara. Takvo pomanjkanje interesa može se protumačiti određenom vrstom konzervativizma ali i nedostatnim poznavanjem problematike. Sva dosadašnja istraživanja, iako su donijela mnoštvo važnih spoznaja iz područja fetalne neurologije, nisu dala odgovor na najvažnije pitanje: Može li se i na koji način se može dijagnosticirati fetus s oštećenim SŽS? Budući da je fetalno ponašanje izravan odraz dinamičkog razvoja i funkcioniranja SŽS, bilo je posve jasno da samo funkcionalna istraživanja fetalnog ponašanja mogu dovesti do cilja. Međutim, do danas nije razvijena dovoljno pouzdana tehnika koja bi ispunila postavljene dijagnostičke zahtjeve i ušla u rutinsku kliničku uporabu. Autori su koristili jednostavne ili posve složene tehnike i pristupe da bi procijenili neurološko zdravlje fetusa. Radi ilustracije navodimo najčešće korištene: obično brojanje fetalnih pokreta i praćenje dinamike cirkardijalnog ritma, tehnika aktokardiografije, tehnika digitaliziranih zapisa fetalnih pokreta korištenjem aktokardiografije, vibroakustična stimulacija i 2DUZV. Najvažnija istraživanja su obavljena na 2DUZV uređajima i ona su dala temeljne spoznaje o normalnom i abnormalnom fetalnom ponašanju.<sup>9, 10, 11, 12, 40</sup> Treba istaknuti da su istraživanja razvojnih neurofiziologa i neuropedijatara na novorođenčadi i prematurusima, produbila i proširila temeljne spoznaje o fetalnom ponašanju.<sup>12, 13, 47, 50, 51</sup> U drugoj polovini devedesetih godina prošlog stoljeća dolazi do evidentnog gubitka interesa, zastoja u istraživanju i smanjenog publiciranja, iako je bilo posve jasno da su istraživanja daleko od kraja. De Vrisova upozorava na tu činjenicu te ukazuje kako bi

tehnika 4DUZV mogla unaprijediti istraživanja. Zagrebačka grupa na čelu s prof. Kurjakom, započela je intenzivno istraživati fetalno ponašanje prije nepunih desetak godina. Njihova istraživanja s 4DUZV se nastavljaju na dotadašnja istraživanja drugih autora i donose nove spoznaje o fetalnom ponašanju. To se osobito odnosi na istraživanja fetalnog lica, kvantitativnih i kvalitativnih obilježja fetalnih pokreta tijekom cijele trudnoće te istraživanja plodova sa zastojem u rastu.<sup>7, 19, 58, 59, 60</sup> Tema ove disertacije jest izrada prenatalnog probirnog neurološkog testa (PPNT), kao logičan nastavak dosadašnjih istraživanja. Sama činjenica da se, unatoč uvođenju karditokografije i višestrukom povećanju broja carskih rezova, učestalost CP nije promijenila od 1951.g. govori koliko je važno usmjeriti istraživanja u tom pravcu.<sup>85, 86, 87</sup>

Raduje činjenica da su unatrag nekoliko godina i drugi autori započeli s istraživanjem fetalnog ponašanja tehnikom 4DUZV. To nam je dalo novi poticaj jer omogućuje razmjenu znanstvenih informacija i usporedbu rezultata.

**Opći cilj:**

Istraživanje fetalnog ponašanja četverodimenzionalnim ultrazvukom u normalnim i patološkim trudnoćama u drugom i trećem trimestru trudnoće.

**Specifični ciljevi istraživanja:**

- Izrada i primjena prenatalnog probirnog neurološkog testa (PPNT) u normalnim i patološkim trudnoćama
- Provjera vrijednosti PPNT u usporedbi sa specifičnim neuropedijatrijskim pregledima ATNAT testom (Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta; engl. Amiel Tisson neurological assesment test) i testom Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders Algri
- Dokazati reproducibilnost fetalnog ponašanja

### **3. Materijal i metode**

Istraživanje je provedeno nakon odobrenja Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog komiteta Opće bolnice Sveti Duh, Zagreb.

#### **3.1. Probirni prenatalni neurološki test (PPNT)**

Ovo je prospektivna, longitudinalna kohortna studija, kojom se ispitalo fetalno ponašanje pomoću 4 DUZV. Za ispitivanje fetalnog ponašanja stvoren je tzv. prenatalni probirni neurološki test (PPNT). Pri izradi testa koristili smo se dosadašnjim rezultatima naših istraživanja te spoznajama vodećih autora iz područja fetalne i neonatalne neurologije.<sup>4, 10, 12, 13, 47, 49, 50, 55, 60, 65, 88, 89, 90, 91, 92</sup> Konstrukcija PPNT i stvaranje bodovnog sustava temelji se na ranijim iskustvima i zapažanjima, raspravama i postignutom konsenzusu među članovima našeg međunarodnog kolaborativnog projekta. Značenje i opis pokreta i znakova koji su korišteni za izradu PPNT prikazani su u tablici 3, dok su način i kriterij bodovanja PPNT prikazani u tablici 4. Tablica 5 je stvorena arbitrarno, a prikazuje razdiobu fetusa u jednu od tri neurorizične skupine prema dobivenim bodovima iz PPNT.

Tablica 3. Opis i značenje pokreta i znakova korištenih za izradu PPNT

Pokret-znak	Opis pokreta - znaka	Značenje
<b>Izolirana antefleksija glavice</b>	<p><b>Normalo</b> Mali pomak glavice prema prsnom košu, traje oko 1s. Spori pokret ali može biti brz i trzajući. Nije dio općih pokreta</p> <p><b>Poremećeno</b> Pokret se doima naglim pri iznenadnoj promjeni smjera i pozicije</p>	<p><input type="checkbox"/> Oko 34. tj aktivnost fleksorskih mišića ovisi o kontroli gornjeg centra.</p> <p><input type="checkbox"/> Nedostatak aktivne fleksije glavice u 40.tj predstavlja jedan od glavnih neuroloških znakova</p> <p><input type="checkbox"/> Abnormalni ritmički pokreti mogu upućivati na epileptičke napade fetusa</p>
<b>Suture i opseg glave (HC)</b>	<p><b>Normalno</b> Suture bez preklapanja, jasni prikaz i glatki prijelaz.</p> <p><b>Poremećeno:</b> preklapanje svih sutura ili ako je ograničeno samo na skvamozni šav. Abnormalni HC: <math>&lt;2</math> SD od normalne vrijednosti za trudnoću.</p>	<p><input type="checkbox"/> Preklapajuće suture i opseg glavice ispod <math>&lt;2</math> SD su povezani sa teškim ili srednje teškim oštećenjem rasta hemisfera</p>
<b>Treptanje</b>	<p><b>Normalno</b> Voljno ili refleksno, brzo zatvaranje i otvaranje očnih vijeda. Pokreti su skladni i tečni i nisu zakočeni</p> <p><b>Poremećeno</b> Rijekti i trzajući pokreti očnih vijeda.</p>	<p><input type="checkbox"/> Nazočnost ovog pokreta isključuje depresiju SŽS</p> <p><input type="checkbox"/> Funkcija vida se razvija i posreduje kroz subkortikalne puteve sve do 2.mjeseca nakon porođaja</p>
<b>Promjene izraza lica: grimase ili plaženje jezika</b>	<p><b>Normalno</b> Nabiranje obrva ili lica nalik mrštenju ili mrgođenju. Ponekad popraćeno plaženjem jezika.</p> <p><b>Poremećeno</b> Skoro potpuni nedostatak mimike lica ili vrlo rijetki pokreti. Lice izgleda uvijek isto ("poput maske").</p>	<p><input type="checkbox"/> Prikaz ovog pokreta isključuje depresiju SŽS</p>

<p><b>Otvaranje usta:</b> <b>zijevaranje i gutanje</b></p>	<p><b>Normalno</b> Zijevaranje: produljeno otvaranje čeljusti praćeno brzim zatvaranjem, retrofleksijom glavice i elevacijom ručice. Gutanje: Ovim pokretom fetus pije plodovu vodu ponekad popraćeno promjenom položaja jezika i/ili larinksa.. <b>Poremećeno</b> Potpuni izostanak pokreta ili vrlo rijetki pokreti jezika i zijevaranja</p>	<p><input type="checkbox"/> Prikaz ovog pokreta isključuje depresiju SŽS</p>
<p><b>Izolirani pokreti rukom i nogom</b></p>	<p><b>Normalno</b> Pokreti mogu biti brzi ili spori. Mogu uključivati ekstenziju, fleksiju, unutarnju i vanjsku rotaciju te abdukciju i addukciju ekstremiteta bez popratnog pomaka drugih dijelova tijela. <b>Poremećeno</b> Siromašan repertoar pokreta jer nedostaje složenost, a izvedba pojedinačnih komponenti pokreta je monotona. Grčevitog je karaktera jer nedostaje tečnost, elegancija, skladnost, i promijenljivost.</p>	<p><input type="checkbox"/> Abnormalni, ritmički pokreti su ponekada povezani sa epileptičkim napadima fetusa <input type="checkbox"/> Automatizirani pokreti nogu ili pokreti hoda je tzv. "precompetent stage". Nazočan u ranom fetalnom razdoblju, a nestaje tijekom prva 3.mj. nakon rođenja. <input type="checkbox"/> Nestanak pokreta hoda te ponovno javljanje kao automatski hod koji preostaje tijekom cijelog života. Tipičan je primjer preuzimanja kontrole gornjeg (kortikalnog) od donjeg (spinalnog) kontrolnog centra.</p>
<p><b>Pokret rukom prema licu</b></p>	<p><b>Normalno</b> Pokret ruke kojim dodiruje lice. Često je popraćen fleksijom ili ekstenzijom prstića šake. <b>Poremećeno</b> Pokret izgleda, nagal žestok, isprekidan i besciljan. Grčevitog karaktera jer nedostaje elegancija, skladnost, tečnost i promijenljivost.</p>	<p><input type="checkbox"/> Prisutnost ovog pokreta isključuje postojanje depresije SŽS Abnormalni, ritmički pokreti su ponekada povezani sa epileptičkim napadima fetusa</p>



<p><b>Pokreti prstiju i položaj palca tzv “znak neurološkog palca”</b></p>	<p><b>Normalno</b> Vidljivi pokreti prstiju, palac najčešće smješten izvan šake.</p> <p><b>Poremećeno</b> Znak neurološkog palca. Nemogućnost abdukcije adduciranog palca u stisnutoj šaci.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unilateralno stisnuta šaka predstavlja vrijedan orijentacijski znak pri infarktu središnje moždane arterije</p> <p><input type="checkbox"/> Do 30-32 tj gestacije ova motorička aktivnost ovisi o donjem centru, a nakon toga kontrolu preuzima gornji centar. Poremećaj u pokretima prstiju i palca povezan je sa izostankom spontane motričke aktivnosti.</p>
<p><b>“Gestalt perzeption” općih pokreta</b> Istraživačev opći dojam o pokretima trupa i ekstremiteta koji se stvara na procjeni kvalitativnih odrednica pokreta (skladnost, promjenjivost i amplituda pokreta)</p>	<p><b>Normalno</b> Skladni pokreti koji odaju dojam složenosti, promjenjivosti i elegancije su definirani kao normalni</p> <p><b>Poremećeno</b> Pokreti male amplitude, promjenjivosti, složenosti i elegancije</p>	<p><input type="checkbox"/> “Gestalt perzeption” općih pokreta fetusa omogućuje prepoznavanje depresije SŽS.</p>

Tablica 4. Probirni prenatalni neurološki test

ZNAK	BODOVI			UKUPNO ZNAKU	PO
	0	1	2		
Izolirana antefleksija glavice 	Nagla	Mali raspon u opsegu (0 – 3 puta)	Promjenjiva u opsegu (> 3 puta)		
Suture i HC 	Preklapajuće HC < 2SD	Normalne HC normalan			
Izolirano treptanje 	Nisu prisutni	Nije skladno (1 – 5 puta)	Skladno (> 5 puta)		
Promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika) 	Nisu prisutni	Nije skladno (1 – 5 times)	Skladno (> 5 times)		
Usta (pućenje, zijevanje ili gutanje) 	Nisu prisutni	Nije skladno (1 – 3 puta)	Skladno (> 3 puta)		
Izolirani pokreti rukom 	Mali u opsegu, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni		
Izolirani pokreti nogom 	Mali u opsegu, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni		
Pokret rukom prema licu 	Nagli	Mali raspon (0 – 5 puta)	Promjenjivi raspon sa puno izmijena (> 6 puta)		
Šaka-pokreti prstiju 	Zgrčena šaka  Zatvorena šaka, mahanje	Oskudni jednostavni	Skladni i složeni, promjenjivi		
Opći dojam o pokretima	Nedvojbeno abnormalno	Granično	Normalno		

Tablica 5. Razdioba fetusa prema dobivenim bodovima iz PPNT

UKUPAN ZBROJ	INTERPRETACIJA
0-5	Nedvojbeno abnormalno
6-13	Umjereno odstupanje od normalnog
14-19	Normalno

### 3.2. Plan i metode rada

Studija se sastoji od dva dijela. U prvom dijelu studije PPNT je primjenjen na 110 normalnih jednoplodnih trudnoća između 20. i 36. tjedna trudnoće potvrđene ultrazvučnim mjerenjima u prvom trimestru. Kriteriji za normalne (niskorizične) jednoplodne trudnoće su bili: 2DUZV i kliničkim pregledom utvrđen primjeren (normalan) nalaz ploda i majke, uredan tijek trudnoće nakon pregleda, terminski porođaj, dijete normalne porođajne težine te urednih Apgara u 1. i 5. minuti. Trudnoće kod kojih je došlo do komplikacija, kao što su npr. prirodene anomalije, gestacijski dijabetes, hipertenzija, prijevremeni porođaj, abnormalni Apgari, isključene su iz studije.

Nakon što je dokazana reproducibilnost mjerenja, u drugom dijelu studije PPNT je primijenjen na 116 visoko rizičnih trudnoća između 20. i 36. tjedna trudnoće potvrđene ultrazvučnim mjerenjima u prvom trimestru. Trudnice su uključene u studiju ako su uadovoljile makar jednom od niže navedenih kriterija:

- Bolesti i/ili stanja majke prije trudnoće: prirodene malformacije organskih sustava, gluhoća, sljepoća, endokrini poremećaji (dijabetes i bolest štitnjače),

kardiovaskularne bolesti i hipertenzija, hematološke bolesti, anemija (Hbg < 80), bolesti jetre, dišnog i urinarnog sustava, sistemske autoimune bolesti, epilepsija, mijastenija gravis i druge neurološke bolesti, teže psihijatrijske bolesti te zlouporaba lijekova, narkotika, alkohola i pušenje, anamnestički podaci o rađanju djece s razvojnim poremećajima, malformacijama, neobjašnjenom smrću ploda in utero i djece u ranom i kasnom neonatalnom razoblju.

- Čimbenici vezani uz trudnoću: preeklampsija, dijabetes, hemolitička bolest, prijevremeni porođaj, trombofilija, pijelonefritis, sindrom intraamnijske infekcije, virusne i druge infekcije (TORCH, Parvo B19), neobjašnjena febrilna stanja, izloženost zračenju i drugim teratogenima, uzimanje lijekova (tokolitici, antidepresivi...), zlouporaba narkotika, alkohola i pušenje.
- Stanje ploda i ultrazvučni nalaz: ubrzani rast ploda, inatrauterini zastoje rasta ploda, patološki nalazi doplerskih mjerenja, kardiotokeografije i biofizičkog profila, polihidramniji, hidrops i strukturalne greške ploda.

U obje skupine učinjena su i dodatna biometrijska i doplerska mjerenja ploda koja su prikazana u tablici 6.

Tablica 6. Biometrijska i doplerska mjerenja

<b>Biometrijska Mjerenja</b>	Biparijetalni promjer	Dužina femura	Opseg trbuha	Opseg glave	Amnionički indeks
<b>Doplerska Mjerenja</b>	Pupčana arterija	Središnja moždana arterija	Po potrebi i ostala doplerska mjerenja		

Vjerodostojnost PPNT se postnatalno provjerila putem dvaju testova: ATNAT testom te testom Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders Algri.

### **3.2.1. Četverodimezionalni ultrazvučni pregled**

Trudnicama je ponuđen 4DUZV pregled uz potpisani informirani pristanak. Pregledi su obavljani na Sonoline Antares uređaju (Siemens AG, Issaquah, SAD), s transabdominalnom sondom od 5 MHz koja ima mogućnost 2D, 3D i 4D prikaza. Trajali su maksimalno do 30 min. a bili bi prekinuti ako su promatrani parametri uočeni i ranije. Trudnice su isključene iz studije ako se nisu mogli prikazati istraživani dijelovi tijela ploda. Svi pregledi su obavljani između 9 i 12 sati te između 16 i 19 sati, a najmanje dva sata nakon posljednjeg obroka trudnice. U slučaju da fetus spava, pregled je odgođen za 30 minuta ili za sljedeći dan. Ukoliko bi pregled bio neugodan za trudnice omogućen im je prekid pregleda ili ležanje na boku i nastavak pregleda.

### **3.2.2. 3D/4D oslikavanje i tehnika pregleda**

Trodimezionalni ultrazvučni prikaz posljedica je logičnog i stalnog razvoja ultrazvučne tehnike. Razvojem kompjuterske tehnologije i mogućnosti brže obrade podataka omogućen je višedimezionalni ili volumni prikaz ultrazvučne slike u različitim modalitetima računalne rekonstrukcijske slike. Razvoj u proizvodnji ultrazvučnih sondi i ultrazvučnih pretvarača uz ubranu obradu podataka omogućava trodimezionalni prikaz

u stvarnom vremenu. To je takozvani 4DUZV koji ima mogućnost obrade velikog broja volumena u sekundi. Trodimenzionalni ultrazvuk nalazi sve veću primjenu u dijagnostici budući da kombinacija različitih volumnih ultrazvučnih modaliteta omogućava novi pristup u oslikavanju fetusa, krvnih žila, organa te međusobnog volumnog odnosa pojedinih struktura.<sup>93, 94, 95</sup> Zbog stalnog porasta kvalitete volumnih prikaza 3 i 4 DUZV dobivaju sve veću dijagnostičku vrijednost.

Prvi ultrazvučni uređaji osposobljeni za 3D oslikavanje razvijeni su sredinom devedesetih godina prošlog stoljeća. Skeniranje se izvodilo povlačenjem ultrazvučne sonde preko istraživane regije ravnomjernom brzinom te naknadnom računalnom rekonstrukcijom skenova u 3D sliku.<sup>93</sup> Kvaliteta 3D rekonstrukcije je većim djelom ovisila o slučaju, nastala slika nije bila dijagnostički pouzdana, dok je izvođenje skeniranja oduzimalo mnogo vremena. Takav način 3D skeniranja naziva se freehand tehnika i izvodi se standardnim konvencionalnim ultrazvučnim sondama.<sup>96</sup>

Unazad nekoliko godina razvijene su specijalizirane ultrazvučne sonde za volumno skeniranje koje su posebno konstruirane te izgledom podsjećaju na stare mehaničke ultrazvučne sonde. U široj bazi sonde nalaze se pretvarači koje, za vrijeme 3D skeniranja, pokreće ugrađeni elektromotor. Takav dizajn sonde omogućuje precizno skeniranje željenog područja. Slika nastaje memoriranjem 2D slika u memoriju ultrazvučnog uređaja te naknadnom softverskom 3D rekonstrukcijom. Budući da je takav način skeniranja u potpunosti automatiziran, sonda se ne pomiče, nego čeka da uređaj završi skeniranje. Pretvarače 3D sonde pokreće mehanizam unutar sonde konstantnom brzinom i omogućava skeniranje velikog broja skenova. Ultrazvučno volumno skeniranje je u potpunosti automatizirano te su slikovni podaci u digitalnom obliku. Nastala slika

može biti prikazana u multiplanarnom modu kod kojeg se na monitoru prikazuju sve tri dimenzije skena (longitudinalni ili sagitalni-A, transversalni-B i koronalni-C presjek), zajedno sa 3D rekonstruiranom slikom, što omogućava gotovo potpunu kontrolu nad dijagnostičkim procesom. Daljnja obrada slike ovisi o softverskim mogućnostima specijaliziranoga programa 3D aplikacije uređaja.

### **3.2.3. Tehnika prikaza istraživanih znakova pomoću 4 DUZV**

Kontinuirano 3D oslikavanje u realnom vremenu sa simultanom vizualizacijom A, B i C (transverznog, sagitalnog i koronalnog) presjeka skeniranog objekta nazivamo 4D oslikavanjem. Za izvođenje 4D pregleda potrebne su posebno konstruirane sonde koje su automatizirane za simultano skeniranje i prikupljanje povratnih podataka iz skeniranog područja u volumnom obliku. Volumne podatke dalje obrađuje specijalizirani računalni program ultrazvučnog uređaja te ih prikazuje kao 3D rekonstrukciju u realnom vremenu. Današnji su uređaji u mogućnosti obraditi i prikazati do 20 volumena u sekundi (volume rate) uz realan prikaz fetusa, fetalnih kretanja i mimike. U tijeku skeniranja operater nad istraživanom regijom postavlja granice skena u sve tri dimenzije koje se nazivaju volumnim blokom. Uređaj rekonstruira sliku samo od struktura koje su omeđene volumnim blokom. Strukture koje nisu omeđene neće biti prikazane na 3D/4D rekonstrukciji, ali će uređaj digitalno pohraniti kompletan sken u digitalnom formatu, što omogućava naknadnu obradu. Brzina procesa skeniranja određuje se prema potrebi. Manja brzina skeniranja dovodi do veće rezolucije 3D/4D slike, zato što je broj 2D slika (skenova) koji su u osnovi 3D/4D prikaza veći. Veliki volumni blok za posljedicu ima

duže vrijeme skeniranja i manji broj volumena u sekundi. U osnovi svih volumnih ultrazvučnih tehnika nalazi se konvencionalni ili B-mod sken. Pixel je najmanji element 2D slike, dok je najmanji element 3D/4D slike voxel. Volumni ultrazvuk omogućava vizualizaciju trodimenzionalnih animiranih slika koje su prikazane dvodimenzionalno na monitoru. Kvaliteta 3D/4D prikaza ovisi o kvaliteti 2D prikaza, stoga je prije volumnog skeniranja potrebno podesiti parametre 2D slike kako bi bila što kvalitetnija. Podešavanje 2D slike podrazumijeva dobar izbor dubine skena, položaja fokusa i broja fokusa, frekvencije i pojačanja. Dobra 3D/4D rekonstrukcija ovisi o sljedećim važnim parametrima: željene regije, mogućnosti pristupa promatranom području, veličini volumnog prozora. Objekt koji promatramo može biti prikazan različitim volumnim modalitetima: površinski prikaz, transparentni modaliteti (maximum, minimum, x-ray) dok neki od njih mogu biti aktivni istodobno u realnom vremenu.

#### **3.2.4. Površinsko oslikavanje**

U ovom istraživanju koristili smo modalitet površinskog oslikavanja. U 3D/4D rekonstrukciji koriste se samo signali s površinskih struktura promatranog područja. Površinsko skeniranje usredotočuje pažnju operatera isključivo na površinske strukture fetusa. Tom metodom je moguća jasna vizualizacija anomalija kao što su encefalokela, spina bifida, rascjep usne, defekti abdominalne stijenke i ekstremiteta itd. Vizualizacija odnosa između površinskih struktura omogućava dijagnostiku malformacija i anomalija kao što su mikrognacija, heksadaktilija, malpozicija i malformacije uha itd. Prenatalna dijagnoza anomalija lica vrlo je važna zbog povezanosti tih anomalija sa kromosomskim i



genetskim sindromima. Velika prednost 3D/4D ultrazvuka jest u tome što omogućava realan prikaz fetalnog lica, te stoga i prikaz anomalija u tom području. Najbolji se rezultati pri korištenju ove metode postižu ukoliko su promatrane strukture okružene tekućinom ili hipoeohogenim tkivom. Površinskim skeniranjem slika može biti prikazana s više ili manje površinskih detalja. Vrijednosti sive skale mogu biti obojane različitim mapama boja. Podvrsta površinskog prikaza je tzv. light-mode te gradient light mode. Kod „gradient light mode“ prikaza strukture bliže površini prikazuju se svjetlije obojene dok su dublje strukture prikazane tamnije. Prekidanjem procesa volumnog skeniranja nekoliko zadnjih volumnih skenova ostaje pohranjeno u kratkotrajnoj memoriji ultrazvučnog uređaja iz koje je moguće pregledati odnosno odabrati željeni volumni sken i pohraniti ga u bazu podataka uređaja, zbog naknadne obrade.

### **3.2.5. Artefakti 3D ultrazvuka**

Artefakti prisutni kod uporabe konvencionalnih ultrazvučnih tehnika nalaze se i kod 3D/4D metoda oslikavanja. Na volumnim skenovima također su prisutni artefakti: akustičke sjene, pojačanja, reverberacije, refrakcije, zrcalne slike. Postoje također i artefakti specifični za volumni ultrazvuk, a dijele se na artefakte prihvata podataka (acquisition), stvaranja stvarnije, realističnije slike (rendering) i obrade podataka.

### **3.2.6. Obrada podataka, pohrana volumnih datoteka, slika i video sadržaja**

Ultrazvučni uređaji za volumno ultrazvučno skeniranje opremljeni su softverskim alatima za obradu i pohranu volumnih datoteka. Softver za obradu volumnih podataka može biti instaliran i na računala koja mrežno komuniciraju s ultrazvučnim uređajem i uređajima za ispis slika. U većini slučajeva volumni podaci zahtijevaju naknadnu obradu specijaliziranim računalnim programima koji dozvoljavaju brojne mogućnosti obrade i naknadne promjene modaliteta prikaza volumnog zapisa (VCI, TUI, transparentne 3D metode, elektronski skalpel, inverzija). Obradene podatke moguće naknadno pohraniti i pretraživati. Za pohranu i razmjenu slika u medicini razvijen je DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) kao poseban industrijski standard. DICOM korisniku omogućuje integraciju podataka s dijagnostičke opreme u informatičko okruženje, a razvijen je iz potrebe za povezivanjem dijagnostičkih uređaja koji služe oslikavanju u medicini. DICOM datoteka sastoji se od zaglavlja s podacima o bolesniku, operateru, aparaturi na kojoj je pretraga izvedena te slikovnih podataka. Kompjutersko arhiviranje slike u DICOM okruženju zove se PACS (Picture Archiving And Communication System). PACS podrazumijeva hardver i softver za pohranu podataka. Ultrazvučni uređaj omogućuje u svojim programskim postavkama proizvoljan odabir načina pohrane slike. Osim već opisane mogućnosti pohrane na hard disk samog uređaja ili na magnetooptički disk, sliku je moguće slati mrežom računalu za pohranu slike. PACS kao jedinica može biti povezan s centralnim bolničkim informatičkim sustavom koji se zove HIS (Hospital Information System).

### **3.2.7. Sigurnost 4DUZV**

Sigurnost 4DUZV istovjetna je 2DUZV, tako da nema nikakvog ograničenja rutinskoj kliničkoj uporabi. Detaljna objašnjenja o sigurnosti 4DUZV dao je Maeda.<sup>97</sup>

### **3.3. Postnatalna procjena**

Postnatalna neurološka procjena donošene novorođenčadi je uključivala početnu neurološku procjenu ATNAT testom u ranom novorođenačkom razdoblju. U nedonoščadi je test primjenjivan svaka dva tjedna sve do otpusta iz bolnice. Kod novorođenčadi koja su imala granične i patološke nalaze ATNAT testa učinjena je procjena OP prema Prechtlu i Hadders Algri.<sup>13, 49, 50, 98</sup> OP mogu se procjenjivati u prematurnoj dobi te dobi uvijanja i vrpoljenja. U prematurnoj dobi test se primjenjuje od 28. tjedna trudnoće pa do razdoblja između 36. i 38. tjedna postmentruacijske dobi. U tom razdoblju vide se vrlo raznoliki pokreti, uključujući brojne trzaje zdjelicom, pokrete trupa i ekstremiteteta. U doba uvijanja, koje se javlja u razdoblju između 46. i 52. postmenstruacijskog tjedna, opisanim raznolikim pokretima pridodaje se komponenta uvijanja. Za razliku od prematurnih OP, OP uvijanja se doimaju sporiji i u njima rjeđe sudjeluju zdjelica i trup. Na kraju postmenstruacijske dobi od 46. do 52. tjedna pa sve od 54. do 58. tjedna javljaju se pokreti vrpoljenja. Oni se sastoje od kontinuiranih, malih, elegantnih pokreta glave, trupa i ekstremiteta. Navedeni pokreti su sličnoga opsega, a katkada su sastavni dio velikih i brzih pokreta. Sve tri vrste pokreta javljaju se u širokim vremenskim intervalima, a uzrokovani su različitim sazrijevanjem SŽS. Procjena OP temeljila se na

promatranju njihove složenosti, raznolikosti i glatkoće. Prema Hadders Algr, OP se dijele na: normalne-optimalne, normalne-neoptimalne, blago abnormalne i definitivno abnormalne. Za otkrivanje poremećenog razvoja i rizika za razvoj CP, najveću vrijednost imaju nenormalni pokreti vrpoljenja. Najmanju prediktivnu vrijednost imaju prematurni pokreti i pokreti uvijanja. Zbog toga bi bilo dobro, kad god je to moguće, osim procjene u prematurnoj dobi i u dobi uvijanja, svako dijete procijeniti i u dobi vrpoljenja. Najbolje je procijeniti isto dijete u sve tri dobi, jer je procjena OP u vremenskome slijedu visoko specifičan način predikcije neurorazvoja. Međutim, ovakav pristup je preobiman te nadilazi cilj i svrhu disertacije.

### **3.3.1. Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta (ATNAT)**

Test se bazira na spoznajama o neurološkoj maturaciji dijelova SŽS. U razvojnom smislu postoje dva sustava koja kontroliraju motoriku fetusa i novorođenčeta. Donji sustav, kojeg čine produžena moždina i mali mozak, dozrijeva rano te je dostupan kliničkoj procjeni već u postmenstruacijskoj dobi od 28. tjedana. Njegovo dozrijevanje teče uzlazno, a najvažnija mu je zadaća održavanje posturalne kontrole protiv sile teže i kontrola napetosti mišića fleksora ekstremiteta. Gornji sustav, kojeg čine moždane hemisfere i bazalni gangliji, dozrijeva kasnije i zbog toga se klinički procjenjuje u postmenstruacijskoj dobi od 34. tjedna. Dozrijevanje gornjeg sustava teče silazno, a ubrazano je tijekom prve dvije godine života. Zadaća mu je kontrola donjeg sustava uz relaksaciju ekstremiteta i kontrolu antigravitacijskih sila. To rezultira uspravljanjem cijeloga tijela, razvojem hoda i uspostavom finih motoričkih funkcija.

U korigiranoj dobi od 40. tjedana pregled optimalnog razvoja živčanog sustava se sastoji u mjerenju opsega glave, pregleda šavova lubanje, uspostavi vidnog kontakta, socijalne interakcije, refleksa sisanja, kontroli podizanja u sjedeći položaj i obratno, procjeni pasivnog tonusa miškulature trupa i ekstremiteta, kontroli položaja prstiju i palčeva izvan šaka, te autonomne kontrole tijekom pregleda (tablica 7).<sup>98</sup> Neurološki pregled prema Amiel-Tison u terminu povećava točnost procjene funkcije SŽS u novorođenčeta primjenom jednostavnog sustava bodovanja koji se usredotočuje na najznakovitije pokazatelje, zalažući se za kliničku sintezu dobivenih rezultata u terminu kako za donošenu tako i za nedonošenu djecu.<sup>98</sup>

Kako bi se precizno definirao odgovor novorođenčeta, primjenjuje se bodovna skala koja se sastoji od tri stupnja: 1 – normalno; 2 – blago poremećeno i 3- abnormalno. Ovaj način bodovanja omogućuje statističku obradu podataka i usporedbu rezultata.

Tablica 7. Amiel Tisson test za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta (ATNAT)

Opservacija ili test	Optimalan odgovor	Značaj
1. Opseg glave	Isti raspon kao i porođajna težina	Odgovarajući rast hemisfera
2. Šavovi kostiju lubanje	Rub do ruba, uključena skvama	
3. Kontakt očima	Lagano se ostvari vidni kontakt	Nema depresije SŽS
4. Socijalni kontakt	Zainteresirano	
5. Refleks sisanja	Učinkovit, ritmičan	
6. Trakcija u sjedeći položaj i obratno	Aktivni fleksori (u ravnoteži s ekstenzorima)	
7. Pasivni tonus trupa	Više fleksije nego ekstenzije	
8. Pasivni tonus ekstremiteta	Unutar normalnih granica za gestaciju i simetričan	Integritet motoričkog korteksa i kortikospinalnih puteva (gornja kontrola)
9. Prsti i palčevi	Neovisna pokretljivost i abdukcija palčeva	
10. Autonomna kontrola tijekom pregleda	Nije poremećena	Integritet moždane kore
Prezime djeteta: _____ Datum rođenja: _____ Gestacijska dob: _____  Datum pregleda: _____ Pregled izvršila(o): _____		

### 3.3.2. Procjena Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders Algri

Procjena OP temelji se na Prechtlovoj i Hadders Algrinoj metodi video snimanja.<sup>13, 49, 50</sup> Ovisno o dobi, dojenče leži na leđima u inkubatoru, krevetiću ili na strunjači. U inkubatoru se snima razodjeveno, a u ostalim slučajevima s otkrivenim rukama i nogama, uz ugodnu sobnu temperaturu. Snima se tijekom aktivne budnosti, a obustavlja se tijekom produženih epizoda uznemirenosti i plakanja, pospanosti te epizoda štucaanja. Za vrijeme snimanja, ne smije se ometati spontana motorička aktivnost

dojenčeta, niti se smije davati duda varalica. Duljina snimanja ovisna je o dobi i traje od 10 minuta za stariju dojenčad do 60 minuta za novorođenčad. Tijekom prva tri dana nakon rođenja, novorođenče nije snimano zbog nestabilnosti u stanju budnosti i spavanja i prilagodbe na izvanmaternične uvjete života. U tijeku pregleda novorođenče leži na leđima u krevetiću ili inkubatoru, odvojeno od ostale djece, razodjenuto i slobodnih ruku. Temperatura u inkubatoru je bila termoneutralana u skladu s porođajnom težinom i kronološkom dobi u danima, dok je sobna temperatura iznosila 22 i 24 °C. Djeca su odozgo snimana videokamerom. U tablici 8. je prikazan sustav bodovanja OP prema Hadders Algri.<sup>13</sup>

Tablica 8. Procjena Općih pokreta prema Hadders Algri:

<b>Klasifikacija</b>	<b>Složenost</b>	<b>Raznolikost</b>	<b>Glatkoća</b>
1. Normalni optimalni	+++	+++	+
2. Normalni suboptimalni	++	++	-
3. Blago poremećeni	+	+	-
4. Poremećeni	-	-	-

### 3.4. Statistička metode

Distribucije kvantitativnih i semikvantitativnih varijabli testirane su na normalnost Smirnov-Kolmogorovljevim testom pa su u analizi ovisno o prirodi distribucija korišteni odgovarajući parametrijski (t-test) odnosno neparametrijski Wilcoxonov i Mann-Whitneyev test. Biometrijske varijable ploda podvrgnute su faktorskoj i diskriminacijskoj analizi. Distribucije kvalitativnih varijabli prikazane su tablicama kontingencije i međugrupno uspoređene  $\chi^2$ -testom a kad je to bilo potrebno i Fisherovim egzaktnim testom. Kongruentnost kategoriziranih rezultata dobivenih bodovnikom i postnatalno primijenjenim neurološkim Amiel Tison testom istražena je Stuart-Maxwellovim testom. Reproducibilnost mjerenja je ocjenjena Spearmanovim testom.

U obradi podataka korištene su programske podrške STATISTICA, ver. 7,1; StatSoft Inc. I SAS, ver. 9,1; SAS Institute Inc. Rezultati testiranja interpretirani na barem 5%-tnoj razini značajnosti.



## 4. Rezultati

### 4.1. Opći podaci

Slijedom postavljenih ciljeva istraživanja, dobiveni rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Ispitivanjem je obuhvaćeno 226 trudnica od kojih je 116 bilo s patološkom a 110 s normalnom trudnoćom.

Tablica 9. Svojstva trudnica u odnosu na dob, paritet i gestacijsku dob

		OPISNICA	OBILJEŽJE		
			Dob	Paritet	Gestacijska dob
TRUDNOĆA	PATOLOŠKA (n = 116)	Medijan	30	1	31
		Minimum	17	1	21
		Maksimum	43	5	37
	NORMALNA (n = 110)	Medijan	29,5	2	31
		Minimum	18	1	21
		Maksimum	44	5	38

Dob trudnica je bila u obje skupine praktički istog raspona. Trudnice u skupini patoloških trudnoća bile su za oko pola godine mlađe od trudnica s normalnom trudnoćom ali ta razlika nije statistički značajna ( $t = 1,59$ ;  $df = 223,4$ ;  $P = 0,114$ ). Jednako tako, nije nađena statistički značajna razlika u paritetu (Mann-Whitney  $z = 0,561$ ;  $P = 0,575$ ) kao ni u gestacijskoj dobi ( $t = 1,07$ ;  $df = 220,9$ ;  $P = 0,287$ ) između uspoređivanih skupina trudnica.

Reproducibilnost je ocijenjena u 11 trudnica ponovljenim mjerenjem nakon 2 tjedna

Dobivena je visoka korelacija između oba mjerenja ( Spearman  $R = 0,951$ ;  $P < 0,001$ ) za ukupni skor.

Tablica 10. Svojstva novorođenčeta prema porođajnoj masi, dužini i Apgar indeksima

		OPISNICA	OBILJEŽJE			
			Porodajna masa (g)	Porodajna dužina (cm)	Apgar 1'	Apgar 5'
TRUDNOĆA	PATOLOŠKA (n = 116)	Medijan	3225	49,5	10	10
		Minimum	940	35	1	2
		Maksimum	4380	54	10	10
	NORMALNA (n = 110)	Medijan	3460	51	10	10
		Minimum	2890	48	9	10
		Maksimum	5080	56	10	10

Razlika u porođajnoj masi novorođenčadi bila je statistički značajna ( $t = 4,72$ ;  $df = 223,1$ ;  $P < 0,001$ ) u korist skupine s normalnom trudnoćom. U istoj je skupini i porođajna dužina bila statistički značajno veća (Mann-Whitney  $z = 4,43$ ;  $P < 0,001$ ). Nisu nađene statistički značajne razlike ni za Apgar u prvoj minuti (Mann-Whitney  $z = 1,10$ ;  $P = 0,27$ ) niti za Apgar u petoj minuti (Mann-Whitney  $z = 0,66$ ;  $P = 0,506$ ) između uspoređivanih skupina.

Tablica 11. Raspodjela učestalosti novorođenčadi po spolu i načinu porođaja

		OBILJEŽJE		UČESTALOST
TRUDNOĆA	PATOLOŠKA (n = 116)	Spol	Muški	57 (49,1%)
			Ženski	59 (50,9%)
		Porod	Carski rez	36 (31,0%)
			Vaginalno	80 (69,0%)
	NORMALNA (n = 110)	Spol	Muški	60 (54,5%)
			Ženski	50 (45,5%)
		Porod	Carski rez	16 (14,5%)
			Vaginalno	94 (85,5%)

U obje je skupine distribucija novorođenčadi po spolu bila vrlo slična ( $\chi^2 = 0,66$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0,416$ ) dok je porođaj u skupini patoloških trudnoća statistički značajno češće ( $\chi^2 = 8,67$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0,003$ ) dovršen carskim rezom nego u skupini normalnih trudnoća (31% v. 16%).

Tablica 12. Patološke trudnoće razvrstane prema dijagnozama (n=116)

Trombocitopenija	3
Trombocitoza	1
Trombofilija	8
Sindrom intraamnijske infekcije	6
Preegzistentna hipertenzija	2
Preeklampsija	12
Intrauterini zastoj rasta	16
Depresivni sindrom	2
Sy Edwards	2
Polihidramnij	11
Prijeteći prijevremeni porođaj	15
Epilepsija	2
Dijabetes u trudnoći	8
Dijabetes tip 1	4
Kolostaza	4
Hidrocefalus	2
Anemija u trudnoći	2
Pijelonefritis u trudnoći	1
Dijete sa CP u predhodnoj trudnoći	1
Alobarna holoprozencefalija	1
Dandy Walker anomalija	2
Gastroshiza	1
Fetalni hidrops	1
Mikrocefalija - "mild" ventrikulomegalija	1
Kompleksna srčana greška ploda	2
Sindrom jedne pupčane arterije	1
Sindrom policističnih bubrega	1
Hipotireoza	1
Hipertireoza	1
Hepatitis C	1
HELLP sindrom	1
<b>UKUPNO</b>	<b>116</b>

Tablica 13. Obilježja plodova koji su ocijenjeni s ATNAT 2 i 3.

Redni Broj	Patološko stanje	PPNT Skor	Gestacijska dob	Porodajna težina	Porodajna duljina	Spol	Apgar 1	Apgar 5	Porod	ATNAT	OP
1.	Alobarna holoprozencefalija	4	38,5	2510	47	Ž	10	10	vag	3	3
2.	Diabetes Tip I	11	39,7	3340	52	M	8	9	vag	2	2
3.	Kompleksna srčana greška ploda	14	39,0	2920	49	M	10	10	vag	2	2
4.	Fetalni hidrops	6	37,1	3890	48	M	1	3	sc	3	0
5.	Dijabetes Tip 1	10	38,5	3450	51	M	9	10	vag	2	1
6.	Intrauterini zastoj u rastu	7	32,4	1070	37	M	6	8	sc	2	0
7.	Pacijentica sa CP u anamnezi	14	38,1	2630	45	Ž	10	10	sc	2	2
8.	Sindrom intraamnijske infekcije	10	35,3	2470	45	Ž	7	9	vag	2	2
9.	Intrauterini zastoj u rastu	10	38,1	2280	48	Ž	8	9	sc	2	2
10.	Preeklampsija	15	37,6	2710	49	Ž	9	10	sc	2	1
11.	Hidrocefalus	8	38,1	2560	48	M	10	10	vag	2	2
12.	Mikrocefalija i ventrikulomegalija	7	37	2100	45	Ž	10	10	vag	2	2
13.	Polihidramnij	15	39,4	3230	47	M	10	10	sc	2	2
14.	Sy Edwards	3	32,4	1350	42	Ž	2	2	vag	3	0
15.	Intrauterini zastoj u rastu	14	38,1	2420	48	M	8	9	vag	2	1
16.	Preeklampsija	11	37,6	2870	49	Ž	9	10	sc	2	2
17.	Sy Edwards	3	37,1	1790	43	Ž	5	6	sc	3	0
18.	Sindrom intraamnijske infekcije	9	24,6	2080	47	Ž	8	9	vag	2	2
19.	Dijabetes Tip I	8	40	3940	50	M	10	10	vag	2	2

Tablica 12 prikazuje, prema dijagnozama, brojčani udio svih patoloških trudnoća koje su bile uključene u istraživanje. U tablici 13 su prikazani svi plodovi s ATNAT ocjenom 2 i 3 te ocjenom OP. Za svaki plod je prikazan PPNT skor što omogućuje preglednu usporedbu s ATNAT testom i testom OP. Prikazana su i druga obilježja plodova: način porođaja, trajanje trudnoće, Apagar indeksi, trajanje trudnoće, te tjelesna težina i dužina.

#### 4.2. Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama u cijelom uzorku

Tablica 14. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirana antefleksije glavice ploda u normalnim i patološkim trudnoćama

$\chi^2 = 7,334; df=2; P = \mathbf{0,026}$			Izolirana antefleksija glavice			Ukupno
			Nagla	Malog opsega (<=3 puta)	Promjenjivog opsega (>3 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	10	66	40	116
		%	8,6%	56,9%	34,5%	100,0%
	Normalna	N	5	48	57	110
		%	4,5%	43,6%	51,8%	100,0%
Ukupno		N	15	114	97	226
		%	6,6%	50,4%	42,9%	100,0%

Pokret izolirana antefleksija glavice pokazuje statistički značajnu razliku u skupini patoloških i normalnih trudnoća. U normalnim trudnoćama uočena je veća učestalost pokreta s promjenjivim opsegom, dok je nagli pokret te pokret malog opsega češći u skupini patoloških trudnoća.

Tablica 15. Usporedba distribucije frekvencija vrste sutura u patološkim i normalnim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P = 0,122			Suture		Ukupno
			Preklapajuće	Normalne	
Trudnoća	Patološka	N	4	112	116
		%	3,4%	96,6%	100,0%
	Normalna	N	0	110	110
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	4	222	226
		%	1,8%	98,2%	100,0%

U skupini patoloških trudnoća nađena su 4 ploda sa preklapajućim suturama, a u normalnim niti jedna. Razlika u učestalosti između obje skupine nije statistički značajna.

Tablica 16. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirano treptanje u normalnim i patološkim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P < 0,0001			Izolirano treptanje			Ukupno
			Nije zapaženo	Neskladno (<=5 puta)	Skladno (>5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	63	53	0	116
		%	54,3%	45,7%	,0%	100,0%
	Normalna	N	34	56	20	110
		%	30,9%	50,9%	18,2%	100,0%
Ukupno		N	97	109	20	226
		%	42,9%	48,2%	8,8%	100,0%

Postoji izrazita statistički značajna razlika u izoliranom treptanju u normalnim i patološkim trudnoćama. U više od polovine fetusa u patološkim trudnoćama taj pokret nije zapažen, a u normalnim trudnoćama kod trećine fetusa. Podjednaka je učestalost neskladnih pokreta treptanja, dok skladni pokreti nisu zapaženi u patološkim trudnoćama.

Tablica 17. Usporedba distribucije frekvencija promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P = <b>0,002</b>			Promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika)			Ukupno
			Nije zapaženo	Neskladno (<5 puta)	Skladno (>5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	10	31	75	116
		%	8,6%	26,7%	64,7%	100,0%
	Normalna	N	2	15	93	110
		%	1,8%	13,6%	84,5%	100,0%
Ukupno		N	12	46	168	226
		%	5,3%	20,4%	74,3%	100,0%

Postoji izrazita statistički značajna razlika u promjeni izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama. U patološkim trudnoćama dvostruko je više izraza lica koji nisu optimalni. S druge strane, 85% plodova u normalnim trudnoćama pokazuje optimalnu izvedbu pokreta.

Tablica 18. Usporedba distribucije frekvencija pokreta usta (pućenje, zijevanje i gutanje) u skupini normalnih i patoloških trudnoća

Fisherov egzaktni test P < <b>0,0001</b>			Usta (pućenje, zijevanje I gutanje)			Ukupno
			Nije zapaženo	Neskladno (<=3 puta)	Skladno (>3 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	8	41	67	116
		%	6,9%	35,3%	57,8%	100,0%
	Normalna	N	0	8	102	110
		%	,0%	7,3%	92,7%	100,0%
Ukupno		N	8	49	169	226
		%	3,5%	21,7%	74,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika između dviju skupina u pokretima usta. Skladnost i broj pokreta usta i gutanja veći je u skupini normalnih trudnoća. Taj pokret je zapažen u svim normalnim trudnoćama, dok u 8 slučajeva patoloških trudnoća nije.

Tablica 19. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta rukom ploda u normalnim i patološkim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P < <b>0,0001</b>			Izolirani pokreti rukom			Ukupno
			Malog opsega, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Trudnoća	Patološka	N	1	34	81	116
		%	,9%	29,3%	69,8%	100,0 %
	Normalna	N	0	5	105	110
		%	,0%	4,5%	95,5%	100,0 %
Ukupno		N	1	39	186	226
		%	,4%	17,3%	82,3%	100,0 %

Postoji statistički značajna razlika u izoliranim pokretima ručica u obje istraživane skupine. Promjenjivi i složeni pokreti su češći u skupini normalnih trudnoća, dok su jednostavni i monotoni češći u patološkim trudnoćama. U patološkoj skupini trudnoća uočen je samo jedan slučaj malog opsega pokreta rukom, a u normalnoj niti jedan.



Tablica 20. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta nogom ploda u skupini normalnih i patoloških trudnoća

$\chi^2 = 3,954$ ; df=2; P = 0,139			Izolirani pokreti nogom			Ukupno
			Malog opsega, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Trudnoća	Patološka	N	8	64	44	116
		%	6,9%	55,2%	37,9%	100,0%
	Normalna	N	7	47	56	110
		%	6,4%	42,7%	50,9%	100,0%
Ukupno		N	15	111	100	226
		%	6,6%	49,1%	44,2%	100,0%

U obje skupine trudnoća ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti izoliranog pokreta nogom. U sve tri navedene opažajne kategorije pokreta podjednaka je zastupljenost u obje skupine trudnoća.

Tablica 21. Usporedba distribucije frekvencija pokreta rukom prema licu ploda u normalnim i patološkim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P < <b>0,0001</b>			Pokret rukom prema licu			Ukupno
			Nagli	Mali raspon (= < 5 puta)	Promjenjivi raspon s puno izmjena (>= 6 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	3	44	69	116
		%	2,6%	37,9%	59,5%	100,0%
	Normalna	N	2	8	100	110
		%	1,8%	7,3%	90,9%	100,0%
Ukupno		N	5	52	169	226
		%	2,2%	23,0%	74,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izvedbi pokreta rukom prema licu u ispitivanim skupinama. Osobito je uočljiva razlika u učestalosti između ispitivanih skupina u opažajnoj kategoriji „promjenjivi raspon s puno izmjena”. Pokreti malog raspona češći su u patološkoj skupini, dok su nagli pokreti ručice uočeni samo sporadično.

Tablica 22. Usporedba distribucije frekvencija pokreta šake i pokreta prstiju ploda u normalnim i patološkim trudnoćama

$\chi^2 = 15,04; df=2; P = \mathbf{0,001}$			Šaka - pokreti prstiju			Ukupno
			Zgrčena šaka	Oskudni i jednostavni	Skladni, složeni i promjenjivi	
Trudnoća	Patološka	N	12	41	63	116
		%	10,3%	35,3%	54,3%	100,0%
	Normalna	N	0	31	79	110
		%	,0%	28,2%	71,8%	100,0%
Ukupno		N	12	72	142	226
		%	5,3%	31,9%	62,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u pokretima šake i prstiju u ispitivanim skupinama. Treba uočiti da zgrčena šaka, za razliku od patoloških trudnoća, niti jednom nije uočena u skupini normalnih trudnoća. U skupini patoloških trudnoća češći su oskudni i jednostavni pokreti.

Tablica 23. Usporedba distribucije frekvencija Gestalt percepcije Općih pokreta (istraživačev dojam o Općim pokretima) u normalnim i patološkim trudnoćama

Fisherov egzaktni test P = <b>0,0001</b>			Gestalt percepcija Općih pokreta			Ukupno
			Nedvojbeno abnormalno	Granično	Normalno	
Trudnoća	Patološka	N	8	23	85	116
		%	6,9%	19,8%	73,3%	100,0%
	Normalna	N	0	0	110	110
		%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	8	23	195	226

Postoji statistički izrazito značajna razlika u opažajnim kategorijama Gestalt percepcije Općih pokreta u istraživanim skupinama. Niti u jednom slučaju normalanih trudnoća nisu zabilježeni granični ili abnormalni Opći pokreti. S druge strane u jednoj četvrtini trudnoća zabilježen je dojam o graničnim ili nedvojbeno abnormalnim Općim pokretima.

#### 4.2.1 Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama $\leq 32$ tjedna

Tablica 24. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirane antefleksije glavice ploda u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedna trudnoće

$\chi^2 = 1,125$ ; df=2; P = 0,570			Izolirana antefleksija glavice			Ukupno	
			Nagla	Mali raspon u opsegu ( $\leq 3$ puta)	Promjenjiva u opsegu ( $> 3$ puta)		
Trudnoća	Patološka	N	7	23	20	50	
		%		46,0%	40,0%	100,0%	
	Normalna	N	4	26	23	53	
		%	7,5%	49,1%	43,4%	100,0%	
Ukupno			N	11	49	43	103
			%	10,7%	47,6%	41,7%	100,0%

Pokret izolirana antefleksija glavice ne pokazuje statistički značajnu razliku u skupini patoloških i normalnih trudnoća prije 32. tjedna trudnoće. Ravnomjerna je distribucija frekvencija u sve tri opažajne kategorije pokreta za obje istraživane skupine trudnoća.

Tablica 25. Usporedba distribucije frekvencija vrste sutura u patološkim i normalnim trudnoćama  $\leq 32$  tjedna trudnoće

Fisherov egzaktni test P = 0,111			Suture		Ukupno
			Preklapajuće	Normalne	
Trudnoća	Patološka	N	3	47	50
		%	6,0%	94,0%	100,0%
	Normalna	N	0	53	53
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	3	100	103
		%	2,9%	97,1%	100,0%

U skupini patoloških trudnoća bila su tri ploda s preklapajućim suturama, a u normalnim trudnoćama niti jedan. Razlika učestalosti preklapajućih i normalnih sutura prije 32. tjedna trudnoće u obje skupine nije statistički značajna.

Tablica 26. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirano treptanje u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,018</b>			Izolirano treptanje			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (<= 5 puta)	Skladno (> 5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	25	25	0	50
		%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	Normalna	N	15	30	8	53
		%	28,3%	56,6%	15,1%	100,0%
Ukupno		N	40	55	8	103
		%	38,8%	53,4%	7,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izoliranom treptanju u normalnim i patološkim trudnoćama prije 32 tjedna. U 50% patoloških trudnoća taj pokret nije zapažen, a tek u

jednoj trećini normalnih trudnoća. Podjednaka je učestalost neskladnih pokreta treptanja, dok skladni pokreti nisu zapaženi u patološkim trudnoćama.

Tablica 27. Usporedba distribucije frekvencija promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,048</b>			Promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika)			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (≤ 5 puta)	Skladno (> 5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	7	14	29	50
		%	14,0%	28,0%	58,0%	100,0%
	Normalna	N	2	9	42	53
		%	3,8%	17,0%	79,2%	100,0%
Ukupno		N	9	23	71	103
		%	8,7%	22,3%	68,9%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u promjeni izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama prije 32. tjedna. U patološkoj skupini trudnoća dvostruko je veća učestalost neoptimalnih promjena izraza lica u odnosu na normalne trudnoće.

Tablica 28. Usporedba distribucije frekvencija pokreta usta (pućenje, zijevanje i gutanje) u skupini normalnih i patoloških trudnoća  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P < <b>0,0001</b>			Usta (pućenje, zijevanje i gutanje)			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (≤ 3 puta)	Skladno (> 3 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	3	18	29	50
		%	6,0%	36,0%	58,0%	100,0%
	Normalna	N	0	3	50	53
		%	,0%	5,7%	94,3%	100,0%
Ukupno		N	3	21	79	103
		%	2,9%	20,4%	76,7%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u promjenama pokreta usta prije 32. tjedna. U gotovo svim normalnim trudnoćama prikazani su skladni pokreti. U patološkim trudnoćama, u više od jedne trećine trudnica, uočeni su neskladni pokreti smanjenog broja ili uopće nisu opaženi.

Tablica 29. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta rukom u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,001</b>			Izolirani pokreti rukom			Ukupno
			Malog opsega, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Trudnoća	Patološka	N	1	13	36	50
		%	2,0%	26,0%	72,0%	100,0%
	Normalna	N	0	2	51	53
		%	,0%	3,8%	96,2%	100,0%
Ukupno		N	1	15	87	103
		%	1,0%	14,6%	84,5%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izoliranim pokretima ručica u obje istraživane skupine prije 32. tjedna trudnoće. Promjenjivi i složeni pokreti su češći u skupini normalnih trudnoća, dok su jednostavni i monotoni češći u patološkim trudnoćama. U patološkoj skupini trudnoća uočen je samo jedan slučaj pokreta ruke malog opsega, a u normalnoj niti jedan.

Tablica 30. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta nogom ploda u skupini normalnih i patoloških trudnoća  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,0123</b>			Izolirani pokreti nogom			Ukupno
			Malog opsega, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Trudnoća	Patološka	N	1	24	25	50
		%	2,0%	48,0%	50,0%	100,0%
	Normalna	N	2	12	39	53
		%	3,8%	22,6%	73,6%	100,0%
Ukupno		N	3	36	64	103
		%	2,9%	35,0%	62,1%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti izoliranog pokreta nogom prije 32. tjedna trudnoće. Promjenjivi i složeni pokreti se izvode češće u normalnim trudnoćama, a jednostavni i monotoni u patološkim. Iako je udio u ukupnom broju mali, treba istaći da su u normalnim trudnoćama zabilježena 2 slučaja pokreta malih opsega, a u patološkim samo jedan.

Tablica 31. Usporedba distribucije frekvencija pokreta rukom prema licu ploda u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,001</b>			Pokret rukom prema licu			Ukupno
			Nagli	Mali raspon (≤ 5 puta)	Promjenjivi raspon s puno izmjena (≥ 6 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	3	17	30	50
		%	6,0%	34,0%	60,0%	100,0%
	Normalna	N	1	4	48	53
		%	1,9%	7,5%	90,6%	100,0%
Ukupno		N	4	21	78	103
		%	3,9%	20,4%	75,7%	100,0%



Postoji statistička značajna razlika u izvedbi pokreta rukom prema licu u ispitivanim skupinama prije 32. tjedna. Uočljiva je razlika u učestalosti između ispitivanih skupina u opažajnoj kategoriji promjenjivi raspon s puno izmjena. Pokreti malog raspona češći su u patološkoj skupini, dok se nagli pokreti ručice rijetko opažaju u obje skupine. Uočeni su samo jednom u skupini normalnih trudnoća i kod 3 ploda u skupini patoloških trudnoća.

Tablica 32. Usporedba distribucije frekvencija pokreta šake i pokreta prstiju ploda u normalnim i patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,0207</b>			Šaka-pokreti prstiju			Ukupno
			Zgrčena šaka	Oskudni jednostavni	Skladni i složeni, promjenjivi	
Trudnoća	Patološka	N	6	16	28	50
		%	12,0%	32,0%	56,0%	100,0%
	Normalna	N	0	15	38	53
		%	,0%	28,3%	71,7%	100,0%
Ukupno		N	6	31	66	103
		%	5,8%	30,1%	64,1%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u pokretima šake i prstiju u ispitivanim skupinama. Za razliku od skupine patoloških trudnoća gdje je zgrčena šaka uočena u šest slučajeva, treba istaknuti da niti jednom nije uočena u skupini normalnih trudnoća prije 32. tjedna.

Tablica 33. Usporedba distribucije frekvencija Gestalt percepcija Općih pokreta (istraživačev dojam o Općim pokretima) u normalnim i patološkim trudnoćama

≤ 32 tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,001</b>			Gestalt percepcija Općih pokreta			Ukupno
			Nedvojbeno abnormalno	Granično	Normalno	
Trudnoća	Patološka	N	5	10	35	50
		%	10,0%	20,0%	70,0%	100,0%
	Normalna	N	0	0	53	53
		%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	5	10	88	103
		%	4,9%	9,7%	85,4%	100,0%

Postoji statistički izrazito značajna razlika u opažajnim kategorijama Gestalt percepcija Općih pokreta u istraživanim skupinama prije 32. tjedna. Niti u jednom slučaju normalnih trudnoća nisu zabilježeni granični ili abnormalni Opći pokreti. S druge strane skoro trećina patoloških trudnoća imala je granične ili nedvojbeno abnormalne Opće pokrete.

#### 4.2.2 Usporedba pojedinih pokreta i znakova u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna

Tablica 34. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirana antefleksije glavice ploda u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,0029</b>			Izolirana antefleksija glavice			Ukupno
			Nagla	Mali raspon u opsegu ( <b>&lt; 3 puta</b> )	Promjenjiva u opsegu ( <b>&gt; 3 puta</b> )	
Trudnoća	Patološka	N	3	43	20	66
		%	4,5%	65,2%	30,3%	100,0%
	Normalna	N	1	22	34	57
		%	1,8%	38,6%	59,6%	100,0%
Ukupno		N	4	65	54	123
		%	3,3%	52,8%	43,9%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika analiziranog pokreta izolirane antefleksije glavice između istraživanih skupina trudnoća nakon 32 tjedna. Prema opažajnim kategorijama pokreta uočava se da je gotovo dvostruko više složenijih pokreta u normalnim trudnoćama, a gotovo upola manje pokreta malog raspona.

Tablica 35. Usporedba distribucije frekvencija vrste sutura u patološkim i normalnim trudnoćama nakon 32. tjedna

Fisherov egzaktni test P = 0,999			Suture		Ukupno
			Preklapajuće	Normalne	
Trudnoća	Patološka	N	1	65	66
		%	1,5%	98,5%	100,0%
	Normalna	N	0	57	57
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	1	122	123
		%	,8%	99,2%	100,0%

U skupini patoloških trudnoća bio je jedan plod s preklapajućim suturama, a u skupini normalnih trudnoća niti jedan. Nema statistički značajne razlike u učestalosti preklapajućih i normalnih sutura nakon 32. tjedna trudnoće.

Tablica 36. Usporedba distribucije frekvencija pokreta izolirano treptanje u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna

Fisherov egzaktni test P < <b>0,001</b>			Izolirano treptanje			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (<= 5 puta)	Skladno (> 5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	38	28	0	66
		%	57,6%	42,4%	,0%	100,0%
	Normalna	N	19	26	12	57
		%	33,3%	45,6%	21,1%	100,0%
Ukupno		N	57	54	12	123
		%	46,3%	43,9%	9,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izoliranom treptanju u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna. U preko polovine fetusa u patološkim trudnoćama taj pokret nije zapažen, a u normalnim trudnoćama nije zapažen kod trećine fetusa. Podjednaka je učestalost neskladnih pokreta treptanja, dok skladni pokreti nisu zapaženi u patološkim trudnoćama.

Tablica 37. Usporedba distribucije frekvencija promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedana

Fisherov egzaktni test P = <b>0,014</b>			Promjene izraza lica (grimase ili plaženje jezika)			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (≤ 5 puta)	Skladno (> 5 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	3	17	46	66
		%	4,5%	25,8%	69,7%	100,0%
	Normalna	N	0	6	51	57
		%	,0%	10,5%	89,5%	100,0%
Ukupno		N	3	23	97	123
		%	2,4%	18,7%	78,9%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u promjeni izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna. U patološkoj skupini trudnoća trostruko je veća učestalost neoptimalnih promjena izraza lica u odnosu na normalne trudnoće.

Tablica 38. Usporedba distribucije frekvencija pokreta usta (pućenje, zijevanje ili gutanje) u skupini normalnih i patoloških trudnoća nakon 32. tjedana

Fisherov egzaktni test P < <b>0,001</b>			Usta (pućenje, zijevanje ili gutanje)			Ukupno
			Nije opaženo	Neskladno (<= 3 puta)	Skladno (> 3 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	5	23	38	66
		%	7,6%	34,8%	57,6%	100,0%
	Normalna	N	0	5	52	57
		%	,0%	8,8%	91,2%	100,0%
Ukupno		N	5	28	90	123
		%	4,1%	22,8%	73,1%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u promjeni izraza lica (grimase ili plaženje jezika) u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna. U patološkoj skupini trudnoća višestruko je veća učestalost neoptimalnih promjena izraza lica u odnosu na normalne trudnoće.

Tablica 39. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta rukom u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna

Fisherov egzaktni test P < 0,001			Izolirani pokreti rukom		Ukupno
			Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni	
Trudnoća	Patološka	N	21	45	66
		%	31,8%	68,2%	100,0%
	Normalna	N	3	54	57
		%	5,3%	94,7%	100,0%
Ukupno		N	24	99	123
		%	19,5%	80,5%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izoliranim pokretima ručica u obje istraživane skupine nakon 32 tjedna trudnoće. Promjenjivi i složeni pokreti su češći u skupini normalnih trudnoća, dok su jednostavni i monotoni češći u patološkim trudnoćama. Niti u jednoj skupini nije uočen slučaj pokreta ruke malog opsega.

Tablica 40. Usporedba distribucije frekvencija izoliranih pokreta nogom ploda u skupini normalnih i patoloških trudnoća nakon 32. tjedana

$\chi^2 = 0,120$ ; df=2; P = 0,942			Izolirani pokreti nogom			Ukupno	
			Malog opsega, mahajući	Jednostavni, monotoni	Promjenjivi i složeni		
Trudnoća	Patološka	N	7	40	19	66	
		%	10,6%	60,6%	28,8%	100,0%	
	Normalna	N	5	35	17	57	
		%	8,8%	61,4%	29,8%	100,0%	
Ukupno			N	12	75	36	123
			%	9,8%	61,0%	29,3%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti izoliranog pokreta nogom nakon 32. tjedna trudnoće. Podjednaka je distribucija svih opažajnih kategorija izoliranog pokreta nogom.

Tablica 41. Usporedba distribucije frekvencija pokreta rukom prema licu ploda u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna

Fisherov egzaktni test P < 0,001			Pokret rukom prema licu			Ukupno
			Nagli	Mali raspon (=< 5 puta)	Promjenjivi raspon sa puno izmjena (>= 6 puta)	
Trudnoća	Patološka	N	0	27	39	66
		%	,0%	40,9%	59,1%	100,0%
	Normalna	N	1	4	52	57
		%	1,8%	7,0%	91,2%	100,0%
Ukupno		N	1	31	91	123
		%	,8%	25,2%	74,0%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u izvedbi pokreta rukom prema licu u ispitivanim skupinama nakon 32. tjedna. Uočljiva je razlika u učestalosti između ispitivanih skupina u opažajnim kategorijama malog raspona. te promjenjivi raspon s puno izmjena. Nagli pokret ručice uočen je samo jednom u skupini normalnih trudnoća.

Tablica 42. Usporedba distribucije frekvencija pokreta šake i pokreta prstiju ploda u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32. tjedna

Fisherov egzaktni test P = <b>0,0169</b>			Šaka-pokreti prstiju			Ukupno
			Zgrčena Šaka	Oskudni jednostavni	Skladni i složeni, promjenjivi	
Trudnoća	Patološka	N	6	25	35	66
		%	9,1%	37,9%	53,0%	100,0%
	Normalna	N	0	16	41	57
		%	,0%	28,1%	71,9%	100,0%
Ukupno		N	6	41	76	123
		%	4,9%	33,3%	61,8%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u pokretima šake i prstiju u ispitivanim skupinama. Za razliku od patološke, treba uočiti da zgrčena šaka niti jednom nije uočena u skupini normalnih trudnoća nakon 32. tjedna.

Tablica 43. Usporedba distribucije frekvencija Gestalt percepcije Općih pokreta (istraživačev dojam o Općim pokretima) u normalnim i patološkim trudnoćama nakon 32 tjedna

Fisherov egzaktni test P < <b>0,001</b>			Gestalt percepcija Općih pokreta			Ukupno
			Nedvojbeno abnormalno	Granično	Normalno	
Trudnoća	Patološka	N	3	13	50	66
		%	4,5%	19,7%	75,8%	100,0%
	Normalna	N	0	0	57	57
		%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	3	13	107	123
		%	2,4%	10,6%	87,0%	100,0%



Postoji izrazito statistički značajna razlika u svim opažajnim kategorijama Gestalt percepcije Općih pokreta nakon 32. tjedna. Niti u jednom slučaju normalnih trudnoća nisu zabilježeni granični ili abnormalni Opći pokreti. S druge strane, skoro četvrtina patoloških trudnoća imala je granične ili nedvojbeno abnormalne Opće pokrete.

#### 4.3. Raspodjela i usporedba sume bodova u normalnim i patološkim trudnoćama

Budući da su distribucije relativnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova izrazito asimetrične opisane su i analizirane neparametrijski.

Tablica 44. Deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova za cijeli uzorak

ČESTICE BODOVNIKA	N	MINIMUM	MAKSIMUM	CENTILI		
				25.	50.	75.
Glavica	226	5,88	25,00	9,09	13,33	15,38
Suture	226	5,88	14,29	7,14	7,69	9,09
Treptanje	226	,00	18,18	,00	9,54	14,28
Lice	226	,00	20,00	8,33	10,00	14,28
Usta	226	,00	20,00	7,14	8,33	10,00
Rukom	226	5,88	18,18	7,69	8,33	10,27
Nogom	226	5,88	37,50	7,69	13,33	16,66
Ruka k licu	226	5,88	23,08	7,69	9,09	11,94
Prsti	226	6,67	25,00	7,69	10,00	14,28
Opći pokreti	226	5,88	23,08	7,69	8,33	10,00

U tablici 44. su prikazane deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova za cijeli uzorak.

U ukupnoj sumi bodova dominiraju udjeli čestica „izolirani pokreti nogom“ i „izolirana antefleksija glavice“ s medijanom 13,33% i maksimalnim vrijednostima 37,5% odnosno

25%. Relativno najmanji udjel s medijanom od 7,69% prima čestica „suture“ koje je svojstvo i najhomogenije (interkvartilni raspon manji je od dvije mjerne jedinice, ovdje postotka). Svojstva čestice bodovnika s impresivnim rasponom relativnog udjela u ukupnoj procjeni su iz skupine „mimika“ (lice, treptanje i usta). Svojstvo koje predvodi varijabilnošću (iako nema najmanji medijan ali ima najveći interkvartilni raspon) je „izolirano treptanje“. U nizu tablica koje prethode bilo je vidljivo da u respektabilnoj proporciji slučajeva to svojstvo nije uopće zapaženo.

Tablica 45. Deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova  $\leq 32$  tjedana

ČESTICE BODOVNIKA	N	MINIMUM	MAKSIMUM	CENTILI		
				25.	50.	75.
Glavica	103	5,88	23,08	8,33	13,33	15,38
Suture	103	5,88	12,50	7,14	7,69	8,33
Treptanje	103	,00	18,18	,00	12,50	14,28
Lice	103	,00	18,18	8,33	12,50	14,28
Usta	103	,00	16,67	7,14	8,33	10,00
Rukom	103	5,88	16,67	7,14	8,33	10,00
Nogom	103	5,88	37,50	7,14	8,33	15,38
Ruka k licu	103	5,88	23,08	7,14	8,33	11,76
Prsti	103	6,67	23,08	7,69	9,09	13,33
Opći pokreti	103	5,88	21,43	7,14	8,33	10,00

U Tablici 45. prikazane su deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova pri  $GD \leq 32$  tjedana. I dalje vodi relativno učešće izolirane antefleksije glavice (s relativno malom varijabilnošću); na proporcionalnoj važnosti dobiva izolirano treptanje ali i s najvećom varijabilnošću (što je i razumljivo jer i nije zapaženo u mnoštvu slučajeva).

Tablica 46. Deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova nakon 32. tjedna trudnoće

ČESTICE BODOVNIKA	N	MINIMUM	MAKSIMUM	CENTILI		
				25.	50.	75.
Glavica	123	6,25	25,00	9,09	13,33	15,38
Suture	123	5,88	14,29	7,14	8,33	9,09
Treptanje	123	,00	18,18	,00	9,09	14,28
Lice	123	,00	20,00	8,33	10,00	13,33
Usta	123	,00	20,00	7,69	8,33	11,11
Rukom	123	5,88	18,18	7,69	9,09	11,11
Nogom	123	5,88	37,50	9,09	15,38	18,18
Ruka k licu	123	6,25	20,00	8,33	9,09	12,50
Prsti	123	6,67	25,00	8,33	10,00	14,28
Opći pokreti	123	6,25	23,08	7,69	8,33	10,00

Deskriptivne mjere postotnog udjela pojedinih čestica bodovnika u ukupnoj sumi bodova nakon 32. tjedna trudnoće pokazuju sličan obrazac kao i u cijelom uzorku. Vode proporcionalne važnosti izolirane antefleksije glavice i izolirani pokreti nogom.

Tablica 47. Usporedba sume bodova između patoloških i normalnih trudnoća u čitavom uzorku

TRUDNOĆA	N	RASPON	MEDIJAN	INTERKVARTILNI RASPON	P ZA WILCOXONOV TEST
Patološka	116	3 – 18	15	14 – 16	<b>0,002</b>
Normalna	110	13 – 18	15	15 – 16	
Ukupno	226				

Tablica pokazuje da je medijan sume bodova za obje promatrane grupe jednak. Međutim, znatno je širi raspon sume bodova u patološkim u odnosu na normalne trudnoće, što daje statistički značajnu razliku. Suma bodova za obje grupe kreće se u sličnom, uskom interkvartilnom rasponu.

Tablica 48. Usporedba sume bodova između patoloških i normalnih trudnoća  $\leq 32$  tjedana trudnoće

TRUDNOĆA	N	RASPON	MEDIJAN	INTERKVARTILNI RASPON	P ZA WILCOXONOV TEST
Patološka	50	2 – 18	14	13 – 15,25	<b>&lt; 0,001</b>
Normalna	53	13 – 18	16	15 – 17	
Ukupno	103				

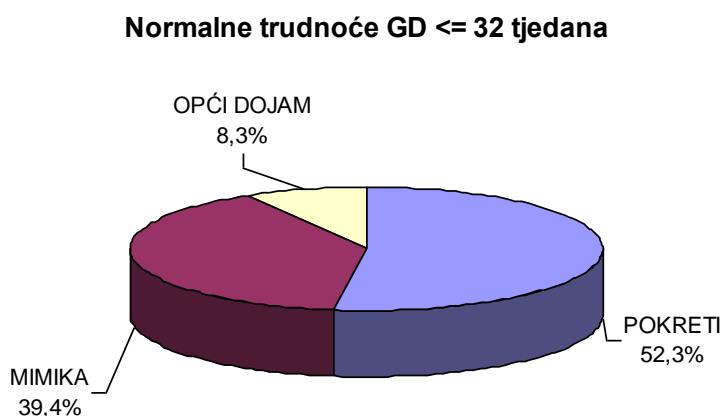
U skupini trudnoća pri GD  $\leq 32$  tjedna medijan sume bodova niži je u skupini patoloških trudnoća. U toj je skupini također i mnogo širi raspon sume bodova u odnosu na normalne trudnoće, što daje statistički značajnu razliku. Sume bodova za obje grupe u uskom su interkvartilnom rasponu, ali u skupini patoloških trudnoća na nižoj ravni.

Tablica 49. Usporedba sume bodova između patoloških i normalnih trudnoća nakon 32 tjedna trudnoće

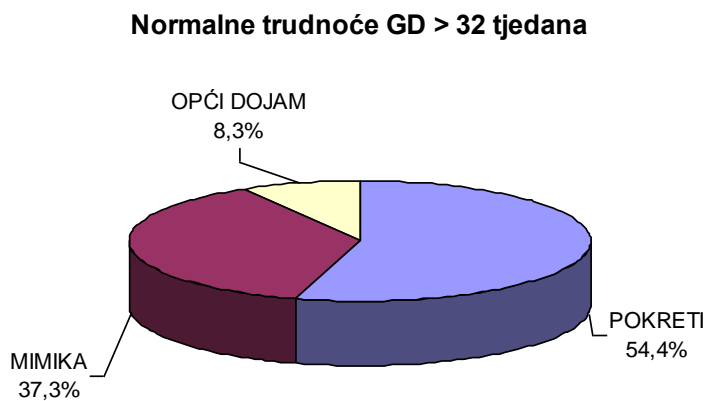
TRUDNO ĆA	N	RASPON	MEDIJAN	INTERKVART ILNI RASPON	P ZA WILCOXON OV TEST
Patološka	66	6 – 17	14	13 – 15	< <b>0,001</b>
Normalna	57	13 – 18	16	15 – 17	
Ukupno	123				

U skupini trudnoća pri nakon 32. tjedna medijan sume bodova niži je u skupini patoloških trudnoća. U toj je skupini također i mnogo širi raspon sume bodova u odnosu na normalne trudnoće, što daje statistički značajnu razliku. Obrazac je sličan onome u prethodnoj skupini uz nešto manji raspon u grupi patoloških trudnoća. Sume bodova za obje grupe u uskom su interkvartilnom rasponu, ali u skupini patoloških trudnoća na nižoj ravni.

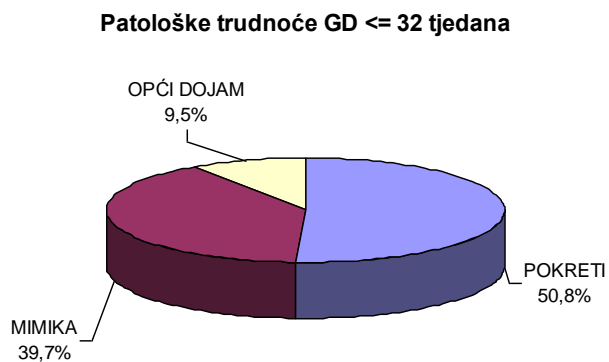
**Slika 1a.** Obrazac udjela agregiranih čestica bodovnika u sumi bodova u normalnim trudnoćama  $\leq 32$  tjedna.



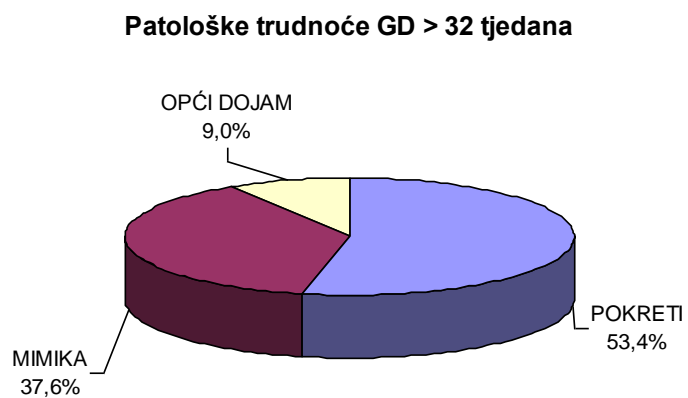
**Slika 1b.** Obrazac udjela agregiranih čestica bodovnika u sumi bodova u normalnim trudnoćama > 32 tjedna.



**Slika 1c.** Obrazac udjela agregiranih čestica bodovnika u sumi bodova u patološkim trudnoćama  $\leq 32$  tjedna.



**Slika 1d.** Obrazac udjela agregiranih čestica bodovnika u sumi bodova u patološkim trudnoćama > 32 tjedna.



Slike 1. a, b, c i d prikazuju da je obrazac udjela agregiranih čestica bodovnika u sumi bodova praktički istovjetan u svim uspoređenim situacijama (patološke/normalne trudnoće; niža/viša gestacijska dob).

#### 4.4. Usporedba Prenatalnog probirnog neurološkog testa i Amiel Tisson testa za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta

Tablica 50. Usporedba kategorizirane sume bodova Prenatalnog probirnog neurološkog testa i Amiel Tisson testa za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta za cijeli uzorak

STUART-MAXWELLOV $\chi^2 = 1,92$ ; DF=2; P = 0,387			AMIEL TISON SKOR			UKUPNO
			Normalni	Granični	Abnormalni	
Kategorije sume bodova	Normalno (14 – 19 bodova)	N	180	5	0	185
		%	97,3	2,7	0,0	100,0
	Umjereno odstupanje od normalnog (6 – 13 bodova)	N	27	10	1	38
		%	71,1	26,3	2,6	100,0
	Nedvojbeno abnormalno (0 – 5 bodova)	N	0	0	3	3
		%	0,0	0,0	100,0	100,0
Ukupno		N	207	15	4	226
		%	91,6	6,6	1,8	100,0

Nisu nađene statistički značajne razlike između distribucije kategorizirane sume bodova i Amiel Tison skora. Distribucije su sukladne. Kappa=0,389 (95% CI, 0,227-0,550) predstavlja umjerenu povezanost između rezultata dva testa, koja je statistički značajna (z= 7,213; P<0,001).



Tablica 51. Usporedba kategorizirane sume bodova Prenatalnog probirnog neurološkog testa i Amiel Tisson testa za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta za  $\leq 32$  tjedana trudnoće

STUART-MAXWELLOV $\chi^2 = 1,91$ ; DF=2; P = 0,391			AMIEL TISON SKOR			UKUPNO
			Normalni	Granični	Abnormalni	
Kategorije sume bodova	Normalno (14 – 19 bodova)	N	82	4	0	86
		%	95,3	4,7	0,0	100,0
	Umjereno odstupanje od normalnog (6 – 13 bodova)	N	9	5	0	14
		%	64,3	35,7	0,0	100,0
	Nedvojbeno abnormalno (0 – 5 bodova)	N	0	0	3	3
		%	0,0	0,0	100,0	100,0
Ukupno		N	91	9	3	103
		%	88,3	8,8	2,9	100,0

Nisu nađene statistički značajne razlike između distribucija kategorizirane sume bodova i Amiel Tison skora. Distribucije su sukladne. Kappa=0,494 (95% CI, 0,255-0,733) predstavlja umjerenu povezanost između rezultata dva testa, koja je statistički značajna ( $z = 6,029$ ;  $P < 0,001$ ).

Tablica 52. Usporedba kategorizirane sume bodova Prenatalnog probirnog neurološkog testa i Amiel Tisson testa za procjenu neurološkog statusa novorođenčeta nakon 32. tjedna trudnoće

STUART-MAXWELLOV $\chi^2 = 16,2$ ; DF=2; P< 0,001			AMIEL TISON SKOR			UKUPNO
			Normalni	Granični	Abnormal ni	
Kategorije sume bodova	Normalno (14 – 19 bodova)	N	98	1	0	99
		%	99,0	1,0	0,0	100,0
	Umjereno odstupanje od normalnog (6 – 13 bodova)	N	18	5	1	24
		%	75,0	20,8	4,2	100,0
	Nedvojbeno abnormalno (0 – 5 bodova)	N	0	0	0	0
		%				
Ukupno		N	116	6	1	123
		%	94,3	4,9	0,8	100,0

Nadena je statistički značajna razlika između distribucija kategorizirane sume bodova i Amiel Tison skora. Distribucije nisu sukladne. Kappa=0,297 (95% CI, 0,098-0, 497) predstavlja nisku povezanost između rezultata dva testa, koja nije statistički značajna (z=4,394; P=0,999).

#### 4.5. Faktorska i diskriminacijska analiza

Na biometrijska mjerenja, indeks plodove vode i doplerska mjerenja primijenjena je faktorska analiza s ciljem traženja latentnih dimenzija sustava ovih varijabli i redukcije dimenzionalnosti prostora. Metodom glavnih komponentata s varimax rotacijom dobivena su tri faktora odnosno tri nove latentne dimenzije pri čemu je sačuvano 78% informativnosti originalnog prostora varijabli. Interpretacija dobivenih faktora opisana je

u matrici strukture koja sadrži Pearsonove koeficijente korelacije originalnih varijabli i dobivenih faktora.

Tablica 53. Matrica strukture VRX rotiranih faktora

Variable	FAKTORI		
	VRX1	VRX2	VRX3
Biparijetalni promjer	<b>,900</b>	,328	,127
Opseg glavice	<b>,887</b>	,337	,156
Duljina femura	,123	<b>,963</b>	-,045
Opseg abdomena	<b>,916</b>	-,235	,160
RI pupčane arterije	-,580	-,108	<b>,503</b>
RI središnje moždane arterije	-,360	-,308	<b>-,668</b>
Indeks količine plodove vode (AFI)	,047	-,112	<b>,660</b>

Iz tablice je vidljivo da je prvi faktor (VRX1) pretežno opisan biparijetalnim promjerom, opsegom abdomena i opsegom glave ploda. Drugi je faktor pretežno opisan duljinom femura ploda. Treći je faktor pretežno opisan indeksom plodove vode, indeksom otpora središnje moždane arterije i indeksom otpora pupčane arterije. Pritom je faktorsko opterećenje indeksa otpora središnje moždane arterije negativnog predznaka.

#### 4.5.1 Diskriminacijska analiza primijenjena na cijeli uzorak

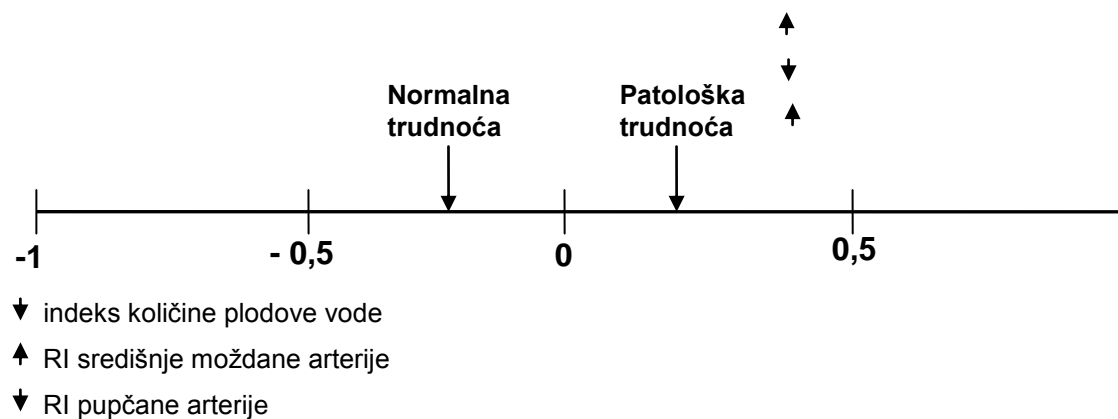
Dobiveni faktori uključeni su u diskriminacijsku analizu s kriterijskom varijablom tip trudnoće (normalna/patološka). Dobivena je jedna diskriminacijska funkcija koja je statistički značajna ( $\chi^2 = 10,87$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0,012$ ). U tablici 53. prikazane su projekcije faktora na diskriminacijsku funkciju čime je značenje dobivene funkcije opisano. Valja imati na umu da je diskriminacijska funkcija bipolarna, a prikazane projekcije su projekcije na pozitivni pol funkcije, dok se na negativnom polu zrcale.

Tablica 54. Projekcije faktora na diskriminacijsku funkciju

Faktori	Diskriminacijska funkcija
VRX3	,702
VRX2	-,489
VRX1	,487

Dobivena diskriminacijska funkcija pretežito je opisana VRX3 faktorom. On je pretežito opisan indeksom količine plodove vode te indeksima otpora u središnjoj moždanoj arteriji i u pupčanoj arteriji pri čemu indeks otpora u središnjoj moždanoj arteriji ima negativan predznak.

Slika 2. Grafički prikaz VRX3 faktora (indeks količine plodove vode, indeks otpora (RI) središnje moždane arterije i pupčane arterije)



Kao što se može vidjeti na slici tri diskriminacijske varijable (indeks plodove vode, RI središnje moždane arterije i pupčane arterije) će se naći na pozitivnom polu diskriminacijske funkcije.

Tablica 55. Centroidi grupa na diskriminacijskoj funkciji

Trudnoća	Diskriminacijska funkcija
Patološke	,217
Normalne	-,229

U tablici 55. navedeni su centroidi (multidimenzionalni prosjeci) uspoređivanih skupina na dobivenoj diskriminacijskoj funkciji. Može se, dakle, reći da dobivena diskriminacijska funkcija dobro (statistički značajno) diskriminira patološku od normalne

trudnoće na način da je u plodova patološke trudnoće utvrđen veći indeks plodove vode, veći indeks otpora pupčane arterije i niži indeks otpora središnje moždane arterije, dok je u plodova normalne trudnoće zrcalna slika.

Tablica 56. Klasifikacijska tablica diskriminacijske funkcije

Trudnoća (prosječno 51,8% uredno klasificiranih)			Procijenjena pripadnost grupi		Ukupno
			Patološka	Normalna	
Stvarna pripadnost grupi	N	Patološka	63	53	116
		Normalna	56	54	110
	%	Patološka	54,3	45,7	100,0
		Normalna	50,9	49,1	100,0

Klasifikacijski potencijal takve diskriminacijske funkcije nije impresivan. Uspijeva ispravno “prepoznati” 54% patoloških i 49% normalnih trudnoća kao što je vidljivo iz tablice 56.

## 5. Rasprava

Istraživanja iz području fetalne neurologije postigla su unatrag tridesetak godina veliki napredak. U pravilu, usmjerena su ka ispitivanju fetalnog ponašanja koje izravno odražava funkcioniranje i razvoj SŽS. Za ispitivanje fetalnog ponašanja koriste se jednostavne i složene tehnike. Najjednostavnija tehnika koja se koristila za istraživanje fetalnog ponašanja bila je brojanje fetalnih pokreta. Međutim, pokazalo se da se tom tehnikom može procijeniti samo moguća fetalna intrauterina hipoksija, dok je posve neupotrebljiva u procjeni stanja fetalnog SŽS<sup>99</sup>. Naime, dokazano je da se u slučaju oštećenja SŽS ukupan broj fetalnih pokreta ne mijenja.<sup>100, 101, 48</sup> Ovom važnom spoznajom koristili smo se pri izradi PPNT, gdje je puna pažnja posvećena kvalitativnim obilježjima pokreta. Brojanje pokreta od 1 do 3, koji je dio sustava bodovanja PPNT, u kontekstu je određivanja složenosti pokreta, a nema svrhu određivanja broja pojedinih pokreta. Mnoge studije ukazuju na to da je brojanje fetalnih pokreta koje majka osjeća nesvrhsishodno za procjenu stanja fetalnog SŽS.<sup>102, 103, 104, 105</sup> Majka osjeća 82% pokreta u kojima sudjeluju fetalni trup i ekstremiteti, a tek 56% pokreta u kojima sudjeluju samo udovi.<sup>105</sup> Što se tiče trajanja pokreta, majke u 84% slučajeva osjete kretnju koja traje duže od 3 sekunde, u 65% slučajeva osjete kretnju koja traje od 1 do 3 sekunde, a u 51% slučajeva osjete kretnju koja traje kraće od 1 sekunde. U terminu majka može registrirati samo 16% svih fetalnih pokreta, i pri tom osjeća samo pokrete velike amplitude te pokrete koji duže traju, dok slabije osjeća druge spontane pokrete ili stimulirane pokrete.<sup>104, 106, 107</sup>

Svrha kliničkih testova kao što su biofizički profil i nonstress-test jest procjena fetalne kondicije te otkrivanje moguće intrauterine hipoksije. Budući da se oba testa velikim dijelom temelje na komponentama motoričke aktivnosti ploda kao što su pokreti disanja, pokreti trupa i fetalni tonus, pretpostavljalo se da bi se mogli koristiti i za neurološku procijenu fetusa. Međutim, pokazali su se potpuno nepouzdanim zbog metodologije samog testa i sustava bodovanja u kojeg ulaze parametri kao što su kardiotokografija i amniotski indeks. To onemogućuje bilo kakvu usporedbu sa istraživanjima vazanim uz fetalno ponašanje.<sup>65, 108, 109</sup>

Fetalno ponašanje uzrokuje promjene FSA. Akceleracije FSA mogu se naći u 71% slučajeva kretnji trupa neovisnih o pokretanju udova, u 18% slučajeva ako se pokreću samo udovi, u 7% slučajeva kod pokreta disanja i u 4% slučajeva bez ultrazvučno vidljivih pokreta.<sup>110</sup> Van Woerden je uočio povećanje FSA prilikom štucanja i disanja, te promjene oscilacija srčane frekvencije kod kretnji ustima.<sup>111</sup> Swartjes i autori istražuju različite pokrete u razdoblju između 20. i 38. tjedna trudnoće te ukazuju na povećanje i smanjenje srčane frekvencije ovisno o vrsti pokreta.<sup>112</sup> Navedena istraživanja, osim što su dokazala izravnu povezanost FSA i motoričke aktivnosti ploda, nisu pomogla u preciziranju neurološkog statusa ploda.

Leader koristi tehniku VAS fetusa za istraživanje fetalnog ponašanja. Autor primjećuje da, za razliku od zdravog, fetus s neurološkim oštećenjem nema sposobnost habituacije (učenja, navikavanja) na opetovane VAS. Na temelju izostanka odgovora na opetovanu VAS autor smatra da bi se mogla postaviti dijagnoza neurološki oštećenog fetusa.<sup>69</sup> Prechtel upozorava da je tehnika VAS posve nekorisna zbog pojednostavljenog i jednodimenzionalnog pristupa.<sup>47</sup> Štoviše, mnoga izvješća upozoravaju na štetne učinke



tehnike VAS. Tako npr. Gagnon upozorava da se odaslani vibroakustični impulsi pojačavaju u uterusu za dodatnih 20dB. Za ilustraciju navode primjer često korištenog elektronskog larinksa koji emitira 135dB. Zbog navedenog efekta u uterusu se stvara buka koja je za fetus ekvivalentna buci koju stvara avion na aerodromu.<sup>113</sup> Nadalje, upozorava se da takva snaga zvuka kod fetusa izaziva bol, stres, mokrenje i veću učestalost gutanja.<sup>41, 114, 115</sup> Autori navode da VAS mijenja protok u pupčanoj arteriji, izaziva tahiaritmije te prolongirane bradikardije koje mogu završiti hitnim porođajem.<sup>116</sup> <sup>117</sup> Iz navedenih razloga metoda je uglavnom napuštena, a Di Pietro predlaže njezino potpuno odbacivanje iz etičkih razloga.<sup>65</sup>

Maeda uvodi tehniku aktokardiografije s ciljem da poboljša i olakša dijagnozu hipoksičnih plodova.<sup>118, 63</sup> S vremenom aktokardiografija se počela koristiti i za istraživanje fetalnog ponašanja. Di Pietro i suradnici uspoređuju aktokardiografiju s 2DUZV. Zaključili su da aktokardiografija može točno detektirati fetalne pokrete počevši od 20. tjedna trudnoće te da objektivno prikazuje broj i trajanje fetalnih pokreta. Kvalitativna obilježja pokreta te njihovo ishodište i mehanizam bolje se procjenjuju s 2DUZV.<sup>62</sup> U nastavku istraživanja autor koristi aktokardiografiju za istraživanje FS i zaključuje da je jednako pouzdana kao i konvencionalna tehnika prema Nijhuisu.<sup>119</sup> Na kraju, Maeda ukazuje na to da aktokardiografija može dijagnosticirati oštećenja SŽS kod različitih strukturalnih moždanih lezija fetusa.<sup>120</sup> Iako se čini neopravdanim, Maedina tehnika još nije naišla na širu kliničku primjenu.

Nijhus i suradnici su otkrili i jasno definirali postojanje četiriju različitih FS kod fetusa starijih od 36 tjedana.<sup>40</sup> Ova važna otkrića donijela su važne, nove spoznaje o fiziologiji fetalnog ponašanja te su poslužila kao temelj za daljnja istraživanja. Autori

istražuju promjene FS u trudnoćama s fetalnim zastojem u rastu, u trudnoćama s dijabetesom tipa I, te u slučajevima prekomjernog uzimanja alkohola.<sup>45, 46, 121</sup> Istraživanja su ukazala na poremećaj u organizaciji i uspostavi FS nakon 36. tjedna trudnoće.<sup>122, 123</sup> Ipak, koncept FS nije nikad zaživio u široj kliničkoj praksi zbog nekoliko razloga. Autori upozoravaju da su, slično kao i kod novorođenčeta, FS izrazito nespecifična te da ih produžene uterine kontrakcije i emocionalna stanja majke mogu mijenjati.<sup>65,123</sup> Istraživanja su uglavnom ograničena na razdoblje nakon 36. tjedna trudnoće. Prije tog razdoblja, budući da FS nisu još razvijena niti definirana, rezultati istraživanja koja su učinjena u tom periodu nisu pouzdana.<sup>122</sup> Napokon, tehnika pregleda je izrazito nepraktična i dugotrajna jer zahtjeva dva 2DUZV uređaja, uz trajanje pregleda od 1 do 2 sata.

Istraživanja koja su provedena na 2DUZV donijela su najvažnije spoznaje o fetalnom ponašanju. Ona opisuju prve fetalne pokrete i otkrivaju 16 različitih obrazaca fetalnih pokreta.<sup>9, 10, 11, 12</sup> Kvantitativna obilježja opisana su za sve pokrete u prvoj i u drugoj polovici trudnoće.<sup>9</sup> Prechtl prvi jasno opisuje i definira OP, uočava njihov klinički i istraživački značaj te ukazuje na postojanje kontinuiteta OP iz prenatalnog u postnatalno razdoblje. Prechtlova zapažanja i preporuke usmjeravaju i omogućuju sustavna i klinički usporediva istraživanja.<sup>13, 50, 51</sup> Pregledom literature može se uočiti da veliki broj istraživanja i publikacija koristi posve različit metodološki pristup koji onemogućuje uspoređivanje i otežava interpretaciju. Pritom se često koristi različita nomenklatura, a nerijetko publiciraju samo pojedinačni slučajevi ili serije s malim brojem slučajeva. To je vjerojatno i jedan od razloga posvemašnjeg nedostatka preglednih članka i kritičkih osvrti na ovu temu. U do sada jedinom objavljenom

sveobuhvatnom preglednom radu, u kojem se analizira 109 članaka na temu fetalno ponašanje i 2DUZV, De Vries upozorava na poteškoće u sistematiziranju i uspoređivanju pojedinih istraživanja.<sup>91</sup> Za ilustraciju, kako bi se rezultate različitih istraživanja moglo prikazati i uspoređivati, autorica ih sistematizira i dijeli prema različitim kriterijima. Za kategorizaciju pojedinih vrsta pokreta koristi pojam „specifični obrazac pokreta“ (SMP od engl. Specific Movement Pattern) i „nespecifičan obrazac pokreta“ (NSMP od engl. Non-Specific Movement Pattern). U specifičnim obrascima pokreta sudjeluje točno određeni dio tijela npr. glava, ruka, noga, trup ili više njih u kombinaciji. Pritom točno određeni dio tijela započinje kretnju i održava njezin kontinuitet. Primjeri nespecifičnih obrazaca pokreta su: aktivnost, potpuna aktivnost, tjelesna aktivnost, grubi pokreti te pokreti trupa. Posljednja tri iz grupe NSMP se obično koriste u istraživanjima FBP. S obzirom na trajanje promatranja fetusa istraživanja su podijeljena u 4 skupine: promatranje kraće od 15 minuta, promatranje od 16 do 59 minuta, dulje od 60 minuta, te istraživanja kod kojih je trajanje bilo nepoznato. S obzirom na gestacijsku dob istraživanja također dijeli u 4 skupine: proučavanje fetalnog ponašanja do 20. tjedna trudnoće, iznad 20. tjedna, longitudinalna istraživanja kroz cijelu trudnoću i ona kod kojih je taj parametar nepoznat. Autorica konstatira da ispitivanje fetalnog ponašanja s 2DUZV još nije našlo mjesto u svakodnevnoj praksi i svodi se uglavnom na otkrivanje i opis prisutnosti bilo kakvih pokreta. Važno je napomenuti kako prisustvo normalne fetalne pokretljivosti ne isključuje postojanje različitih anomalija. S druge strane, neke anomalije koje se ne mogu otkriti otkriti ultrazvukom, magnetskom rezonancom ali niti kromosomskim, DNA ili metaboličkim testiranjima, mogle bi se otkriti upravo procjenom fetalnog ponašanja. Većina takvih istraživanja su zapravo prikazi slučajeva

bez longitudinalnog praćenja promjena nakon rođenja, što je neophodno za procjenu kliničke primjene takve metode. Autorica smatra da bi sva buduća istraživanja trebala temeljiti isključivo na proučavanju spontane fetalne aktivnosti i stoga predlaže da se pri rutinskom ultrazvučnom pregledu uvede pregled OP. Oni se najlakše promatraju jer su najčešći, a u njima sudjeluju svi dijelovi tijela s promjenjivim amplitudama i brzinama. Autorica smatra da pregled OP može potvrditi uredan neuromotorni razvoj ploda, dok bi izostanak OP ili njihova promijenjena kvaliteta bila indikacijom za dalje ispitivanje.

U devedesetim godinama prošlog stoljeća primjetan je smanjen interes, čak i određena sumnjičavost u odnosu na svrsishodnost daljeg istraživanja.<sup>91, 124</sup> Takvu situaciju najbolje ilustrira vidno smanjen broj publikacija iz područja fetalne neurologije. Činilo se da niti jedna tehnika ili metoda istraživanja ne donose nove važne iskorake. De Vries sugerira da bi upravo tehnika 4DUZV mogla omogućiti taj novi iskorak.<sup>91</sup> Posljednjih nekoliko godina, zahvaljujući naprednoj 3DUZV i 4 DUZV istraživanja su pokrenuta sa mrtve točke.<sup>4, 95, 125, 126, 127, 128, 129, 130</sup>

Zagrebačka grupa, na čelu sa prof. Kurjakom, te još nekoliko autora iz drugih centara, započinju s istraživanjima embrionalnog i fetalnog ponašanja s 4DUZV.<sup>95, 131, 130, 132</sup> Autori unose nove spoznaje, proširuju stare, i logično se nastavljaju na dotadašnja istraživanja baziranih na 2DUZV ili drugim tehnikama.

Nakon prikupljenih iskustava iz proteklih godina, zagrebačka grupa pokušava osmisлити najjednostavniji način koji bi omogućio što točniju neurološku procjenu fetusa. Rezultat takvih nastojanja je konstrukcija ovoga prenatalnog probirnog neurološkog testa, nazvanog PPNT. Postoji sličnost između Amiel-Tisson testa neonatalne optimalnosti (ATNAT testa) i novog sustava bodovanja za procjenu neurološkog stanja fetusa.<sup>98</sup> Jedna

od važnih razlika je ta da se kod fetusa ne može procijeniti tipični aktivni i pasivni tonus koji se procjenjuje kod novorođenčeta: antefleksija glave naspram retrofleksiji i ventralna savijenosti fetalne osovine naspram dorzalnoj. Obje su vrlo važne za postnatalnu potvrdu optimalno razvijenog SŽS u fetusa.<sup>98</sup> Pri izradi testa koristili smo naša dosadašnja istraživanja te najvažnije spoznaje vodećih autora iz područja fetalne i neonatalne neurologije.<sup>4, 10, 12, 13, 47, 49, 50, 60, 65, 88, 89, 90, 91, 92</sup> Uz gestalt percepciju OP analiziraju se pokreti ručica, nožica i glave, koji se inače često koriste u istraživanjima s 2DUZV. Budući da tehnika 4DUZV može znatno bolje od 2DUZV procijeniti kvantitativna i kvalitativna obilježja usta, očiju i mimike, svi su uvršteni u test i posebno bodovani. Na prijedlog Amiel-Tisson uvrstili smo znak sutura te znak neurološkog palca koji se može dijagnosticirati pri analizi pokreta šake i prstića. Visoko nepce, koje je, prema autorici, jednako važan znak neuoroštećenja, nije uvršteno zbog izrazito otežanog prikaza s 4DUZV.<sup>88</sup>

U radu su normalne i patološke trudnoće uspoređene prema osnovnim obilježjima kao što su starost i paritet trudnica te trajanje trudnoće. Kako među njima nije nađena statistički značajna razlika, navedena obilježja nisu utjecala na rezultate istraživanja.

Rezultati mjerenja mogu se smatrati pouzdanima budući da je dokazana reproducibilnost mjerenja na razini statističke značajnosti (Spearman  $R = 0,951$ ;  $P < 0,001$ )

Djeca iz patoloških trudnoća su bila statistički značajno lakša i manje porođajne dužine u odnosu na djecu iz normalnih trudnoća. Takav je rezultat očekivan, budući da je više od trećine trudnoća u patološkoj skupini imalo intrauterini zastoje rasta, preeklampsiju, trombofiliju, i preegzistentu hipertenziju. Razlike u Apgar indeksima nije

bilo zbog toga što su samo 3 ploda u patološkim trudnoćama imala niske Apagar indekse. Učestalost carskih rezova je u skupini patoloških trudnoća bila očekivano veća u odnosu na normalnu trudnoću.

U ovom istraživanju kod svih fetusa učinjena su biometrijska i doplerska mjerenja te je zabilježen indeks plodove vode. Metodom kompleksne statističke obrade dokazano je da je u plodova patološke trudnoće utvrđen veći indeks plodove vode, veći indeks otpora pupčane arterije i niži indeks otpora središnje moždane arterije, dok je u plodova normalne trudnoće zrcalna slika.

Uspoređujući PPNT u patološkim i normalnim trudnoćama, nađena je statistički značajna razlika za sljedeće pokrete: antefleksija glavice ploda, treptanje, izrazi lica, pokreti usta, izolirani pokreti rukom, pokret rukom prema licu, šaka i pokret prstiju te OP. Statistički značajna razlika nije nađena za izolirani pokret nogom te suture. Izostanak statističke značajnosti može se objasniti relativno malim udjelom sraštenih sutura ( $n=4$ ) u ukupnom broju patoloških trudnoća. Sraštene suture su nađene kod oba Edwardsova sindroma, alobarne holoprosencefalije te kod mikrocefalije s blagom ventrikulomegalijom. Izostanak statističke značajnosti za pokrete nogom upućuje na zaključak da razlika u pokretu u istraživanim skupinama nije postojala ili da tehnika 4DUZV i/ili pretraživač ne prepoznaju razliku. Statistička razlika u čak 8 parametara, od ukupno 10, koliko ih ima PPNT, može se objasniti heterogenom strukturom grupe patoloških trudnoća, među kojima, s više od 50% udjela od ukupnog broja patoloških trudnoća, čine dijabetes, preeklampsija, preegzistentna hipertenzija, prijevremeni porođaj, intraamnijske infekcije, zastoj rasta fetusa, strukturalne i kromosomske greške.

U ovom istraživanju bilo je 8 trudnica s dijabetesom u trudnoći te 4 trudnice s dijabetesom tipa 1. Tri ploda iz trudnoća s dijabetesom tipa 1 i dobrom metaboličkom kontrolom imala su PPNT scoring 10, 11 i 8 (umjereno odstupanje od normalnog), a ATNAT testom su ocijenjeni svaki s 2 (blago poremećeno). S obzirom na mali uzorak pacijentica dodatni zaključci nisu mogući. Visser prvi ukazuje da se u trudnoćama s dijabetesom tipa 1 svi specifični obrasci fetalnih pokreta osim disanja javljaju s dvotjednim zakašnjenjem.<sup>133</sup> Autor naglašava da je ova pojava uočena i kod trudnica kod kojih je postignuta dobra metabolička kontrola još prije začeća. Mulder i suradnici izvještavaju o kašnjenju i dezorganizaciji FS kod dobro kontroliranog dijabetesa tipa 1.<sup>46</sup> U sljedećem istraživanju autori potvrđuju ranija zapažanja i upozoravaju da dobra metabolička kontrola dijabetesa ne isključuje mogućnost poremećenog neuromotornog razvoja ploda. Autori naglašavaju specifični utjecaj hiperglikemije na razvoj embrijskog i fetalnog SŽS i ukazuju na poremećaj OP u trudnica s loše reguliranim dijabetesom.<sup>134</sup> U nastavku istraživanja autori su dokazali poremećaj fetalnog disanja u dijabetičkim trudnoćama kada su ga usporedili s Braxton-Hicks-ovim kontrakcijama i FSA. Dokazali su da poremećeni pokreti disanja koji su uočeni prije porođaja ostaju nepromijenjeni i nakon porođaja.<sup>135</sup> Reece naglašava da epizode niske koncentracije glukoze u dijabetičkih trudnica fetus dobro tolerira te da takva tranzitorna stanja ne izazivaju promjenu fetalnog ponašanja.<sup>136</sup>

U ovoj studiji bilo je 16 plodova s nekomplikiranim zastojem rasta. Od toga je 13 imalo uredan ATNAT test, dok su tri ploda ocijenjena s 2 (umjereno odstupanje od normalnog). Jedan od njih je imao PPNT scoring 14 (normalan nalaz), dok su preostala dva imala PPNT scoring 7 i 10. Van Vliet i suradnici izvještavaju da fetusi sa zastojem u

rastu češće imaju poremećaj razvoja, organizacije i integracije FS u odnosu na eutrofične plodove.<sup>137</sup> Autori upozoravaju da se i bez fetalnog distresa kod fetusa sa zastojem u rastu može javiti poremećaj u sazrijevanju SŽS.<sup>137,138,139</sup> Rizzo i suradnici uspoređuju ponašanje fetusa sa zastojem u rastu i doplerska mjerenja u fetalnoj torakalnoj aorti. Autori ukazuju da kašnjenje integracije i organizacije FS u plodova sa zastojem u rastu izravno korelira sa stupnjem perifernog vaskularnog otpora.<sup>139</sup>

Sival i sur. u longitudinalnoj studiji uspoređuju kvalitetu OP kod fetusa s teškim intrauterinim zastojem u rastu. u razdoblju prije i nakon porođaja, nakon 3 mjeseca, odnosno godine dana života.<sup>53</sup> Autori ukazuju da su kvaliteta i repertoar OP narušeni u slučajevima patoloških nalaza FSA, kao i u slučajevima oligohidramnija.<sup>53</sup> U oba slučaja pokreti postaju sporiji i smanjenih amplituda. Autori upozoravaju na to da je kvaliteta OP zabilježena neposredno prije i poslije porođaja bila identična. Uočeni poremećaj OP nestaje nakon 3 mjeseca do godine dana. Autori zaključuju kako nekomplikirani intrauterini zastoj rasta nema vidljivi učinak na kvalitetu OP kao niti na rezultate neuroloških pregleda u prvoj godini života.

Ribbert i sur. analiziraju fetuse sa zastojem u rastu i prijetećom hipoksijom.<sup>140</sup> Autori uspoređuju fetalno ponašanje, hemodinamske promjene i promjene FSA. Oni zaključuju da s progresivnim pogoršanjem fetalne hipoksije najprije dolazi do otklona u doplerskim zapisima, potom slijedi pogoršanje kardiotkografskih zapisa, dok se abnormalnosti u OP i pokretima disanja javljaju posljednje.

Andonotopo u prospektivnoj studiji prvi koristi 4DUZV u istraživanju plodova sa zastojem u rastu.<sup>141</sup> Rezultati su pokazali da fetusi sa zastojem u rastu imaju slabiju motoričku aktivnost od normalnih fetusa. Dokazane su razlike u pokretima ruka ka



glavi, ruka ka licu te retrofleksija glave, dok ostali analizirani pokreti nisu pokazivali statistički značajnu razliku. Navedeno istraživanje po prvi put ukazuje na neotkrivene i obećavajuće mogućnosti 4DUZV u istraživanjima patoloških trudnoća.<sup>141</sup>

Ovaj kratki prikaz najvažnijih istraživanja fetalnog ponašanja u dijabetičkim trudnoćama i trudnoćama s intrauterinim zastojem u rastu uglavnom se odnose na 2DUZV i objavljena su prije dvadesetak godina. Uz spomenute, pojavljuju se i istraživanja fetalnog ponašanja vezana uz uzimanje psihofarmaka, alkohola, pušenje i slično. Radi se uglavnom o prikazu pojedinačnih slučajeva ili o manjim serijama pacijenata.

Od četiri fetusa s abnormalnim ATNAT skorom dva su bila Edwardsov sindrom te jedan fetus s alobarnom holoprozencefalijom i jedan s fetalnim hidropsom. Oba ploda s Edwardsovim sindromom i plod s holoprozencefalijom ocijenjeni su s PPNT testom kao nedvojbeno abnormalno, dok je fetalni hidrops ocijenjen s PPNT testom kao umjereno odstupanje od normale. Kod oba fetusa s Edwardsovim sindromom dominirala je kontinuirana motorička aktivnost s ponavljajućim pokretima ekstremiteta. Povremeno je prekidana s iznenadnim, naglim i jakim pokretima trupa i ekstremiteta. Izostala je facijalna mimika te fleksija glave. Uočljiva je bila besciljnost pokreta ručica te nedostatak OP. U oba ploda jasno je prikazano blago preklapanje sutura, zgrčene šačice, a u jednog se prikazao neurološki palac. Pooh objavljuje vrijedne studije s detaljnim prikazima pokreta šake i prstića te normalne i abnormalne pozicije ručica i prstića.<sup>129</sup> Njezini rezultati na zoran način pokazuju na velike dijagnostičke mogućnosti 4DUZV.

Hepper kod Edwardsovog sindroma opisuje potpuni gubitak FS, neobičajeni hiperekstendirani položaj trupa te vertikalne pokrete očnih jabučica za razliku od

horizontalnih pokreta kod normalnih plodova.<sup>142</sup> Autori ističu da je motoričko ponašanje kojeg karakteriziraju nagle, snažne i iznenadne kretnje tipično za fetuse sa kromosomskim greškama i malformacijama mozga.<sup>54, 55</sup> Interesantno je da su fetusi s alobarnom holoprozencefalijom i fetalnim hidropsom pokazivali suprotan tip ponašanja. Kod oba ploda su dominirale spore i monotone kretnje, gubitak mimike i nedostatak OP. Fetus sa holoprozencefalijom imao je sraštene suture i zgrčene šake.

Ahmed i suradnici proučavaju s 4DUZV fetalno ponašanje plodova s metaboličkim ili strukturalnim greškama. Oni daju vrlo detaljan i zoran opis abnormalnog fetalnog ponašanja fetusa s anencefalijom, cefalokelom, homocistinurijom, Meckel-Grubеровим sindromom, prune-belly sindromom, dijafragmalnom hernijom i hidrotoraksom.<sup>143</sup>

De Vries analizira fetalnu motoriku u plodova s prirođenim anomalijama i dijeli ih na hipokinetsku i hiperkinetsku grupu.<sup>55</sup> Kvalitativne odrednice pokreta fetusa s hipokinezijom su kretnje smanjene brzine ili amplitude, a u pokretu sudjeluje manji broj dijelova tijela u usporedbi s normalnim. Prema kvantitativnim kriterijima u hipokinezije se ubrajaju pokreti koji se opisuju kao prisutna kretnja, odsutna kretnja ili smanjeno izražena kretnja. Hiperkinetski kvantitativni parametri su: normalna kretnja, pojava nagle kretnje nakon koje slijedi stanka te kontinuirana aktivnost. Kvalitativno se takve kretnje izvode ubrzano, amplituda pokreta je uvećana i u njima sudjeluje veći broj dijelova tijela nego što je to slučaj kod normalnih pokreta. Prema opisanim kriterijima oba fetusa s Edwardsovim sindromom mogu se svrstati u hiperkinetsku, a fetus s holoprozencefalijom i hidropsom u hipokinetsku grupu. Autorica ukazuje na to da se sve trisomije te moždane malformacije tipa anencefalije, hidrancefalije i hidrocefalije, osim holoprozencefalije,

mogu svrstati u hiperkinetsku skupinu. Anomalije koje rezultiraju hipokinezijom uglavnom uključuju autosomno recesivne poremećaje s neuromuskularnim, koštanim i kožnim manifestacijama, dok one povezane s hiperkinezijama predstavljaju rijetke strukturalne i kromosomske poremećaje koji zahvaćaju živčani sustav (trisomija 18, trisomija 1q i 5p).

Prema dobivenim rezultatima bilo je šest trudnoća s intraamnijskom infekcijom. Dva ploda koja su imala scoring PPNT 9 i 10, postnatalno su ocijenjena ATNAT testom s 2. Posljednjih godina sve je više izvješća koja ukazuju na to da intraamnijska infekcija izravno povećava rizik za CP, osobito kod prematurusa. Autori upozoravaju da mikroorganizmi i njihovi toksini uz pojačanu produkciju citokina, osobito IL-6 i IL-8 u sklopu tzv. sistemskog fetalnog upalnog odgovora, izravno uzrokuju oštećenje bijele moždane tvari i prijevremeni porođaj.<sup>144, 145, 146</sup> Postoje izvješća da intraamnijske infekcije mogu biti rizičan faktor za nastanak shizofrenije, autizma i drugih neuromotornih oštećenja.<sup>145, 146, 147</sup> Autori izvešćuju o kašnjenju neuromotornog razvoja djece trudnica s epilepsijom koje su uzimale antikonvulzivnu terapiju.<sup>148</sup> Hemminki i autori upozoravaju da je kod roditelja koji su imali dijete s CP rizik za CP u sljedećoj trudnoći uvećan gotovo peterostruko.<sup>147</sup> U našoj studiji promatrana je jedna takva trudnoća. Majka je u prethodnoj trudnoći rodila ženski eutrofičan plod s urednim Apgarima a kod kojeg se s nepunih 8 mjeseci prvi put posumnjalo na CP. Ženski plod, koji je u ovoj trudnoći porođen carskim rezom i s urednim Apgarima, imao je normalan PPNT (skor 14), ali ATNAT ocjenu 2. Naravno, bilo koji zaključak o budućem neuromotornom razvoju djeteta za sada nije moguć.

Odluka da se istraživanje provede u drugom i trećem trimestru trudnoće temeljila se najvažnijim histološkim i fiziološkim spoznajama. Oko 22. tjedna trudnoće završena je rana faza neuralne proliferacije i migracije. U tom razdoblju započinje stvaranje i širenje neuronske mreže i sinapsa uz proces mijelinizacije i proliferaciju glija stanica. Prolazna, ali iznimno važna subplate zona, koja se razvija od 10. tjedna trudnoće, ima maksimalnu aktivnost i volumen između 20. i 32. tjedna.<sup>149</sup> Nadalje, u tom razdoblju gornji centar preuzima kontrolu nad donjim, te uspostavlja kontrolu nad fleksorskim mišićima.<sup>98</sup> Nakon 32. tjedna započinje organizacija FS koja, nakon 36. tjedna, prelaze u jasno organizirana i definirana FS.<sup>40</sup> Da bi se dobio točniji uvid u dinamički razvoj svakog pokreta trebalo je imati u vidu važne činjenice kronološkog razvoja fetalnog SŽS. Zbog toga su u istraživanim skupinama uspoređivani pojedinačni pokreti prije i nakon 32. tjedna trudnoće.

Za pokret antefleksija glave ne postoji statistički značajna razlika kod istraživanih skupina do 32. tjedna. Nakon toga razdoblja, uočava se da je u patološkoj trudnoći lošija kvantitativna i kvalitativna izvedba pokreta u odnosu na normalne trudnoće. Takav nalaz upućuje na to da je u patološkim trudnoćama, uz statistički značajnu razliku, preuzimanje kontrole gornjeg centra nad donjim odgođeno, a možda i poremećeno. Ovo je iznimno važan podatak, budući da je nedostatak aktivne fleksije glavice jedan od glavnih neuroloških znakova.<sup>88</sup> Abnormalni ritmički pokreti glavice mogu upućivati na epileptičke napadaje.<sup>150</sup> Takve kretnje nismo zapazili u našem istraživanju. Amiel Tisson zapaža da je pasivna potpora koju pruža zid uterusa fetalnoj glavici u drugoj polovini (tzv. *liberated state*) trudnoće posve usporediva s testom pridržavanja glavice novorođenčeta. U takvoj situaciji novorođenče očividno mijenja motoriku: mimika lica

postaje složenija i izražajnija, budi se pažnja i uspostavlja komunikacija, javljaju se isprekidani, trzajni pokreti, gubi se refleks hvatanja i Moroov refleks, otvaraju se ručice i opada njihov fleksijski tonus.<sup>88</sup> Prema analogiji, autorica zaključuje da trajno podržavanje glavice fetusa zidom uterusa imitira test pridržavanja. Na taj način se može objasniti izražajna fetalna mimika, nedostatak Moroova refleksa i refleksa hvatanja. Autorica primjećuje da bi upravo 4DUZV mogao zbog detaljnog prikaza fetalne mimike dati nove važne spoznaje o fetalnom ponašanju. Zagrebačka grupa uspoređuje fetalno ponašanje između 33. i 35. tjedna trudnoće s ponašanjem neonatusa, zabilježeno videokamerom u prosječnoj starosti od 50 sati. Svi pokreti koji su prikazani intrauterino: pokret ruku prema različitim djelovima lica, treptanje, otvaranje usta, zijevanje, plaženje jezika, mrgođenje, uočeni su i kod novorođenčeta. Jedino se Moroov refleks mogao vidjeti samo kod novorođenčadi. Ovo istraživanje zorno pokazuje da postoji kontinuitet istovjetnog ponašanja u fetalnom i novorođenačkom razdoblju te definitivno potvrđuje koliko mogućnosti pruža 4DUZV u analizi fetalnog ponašanja.<sup>60</sup>

U drugom istraživanju zagrebačka grupa proučava s 4DUZV mimiku i druge pokrete lica te pokret ruku u drugom i trećem trimestru trudnoće.<sup>59</sup> Među njima, najlakše se uočavaju smijanje i mrgođenje. Između 30. i 33. tjedna simultani pokreti kapaka i mljackanja najčešći su pokreti, dok su otvaranje usta, plaženje jezika i zijevanje znatno rjeđi. Autori zaključuju kako je 4DUZV u odnosu na 2DUZV izrazito bolji za određivanje točnog položaja ruku te za proučavanje mimike i drugih pokreta lica. Ustanovljeno je kako se izolirani pokreti ruku, kao i različiti podtipovi pokreta ruku (ruka do glave, ruka do lica, ruka blizu lica, ruka do očiju, te ruka do ušiju) lako prikazuju i razlikuju pomoću 4DUZV. U longitudinalnoj studiji o fetalnom ponašanju na 100 zdravih

trudnica praćenih 4DUZV istraženi su pokreti zijevanja, gutanja, sisanja i otvaranja usta u 2. i 3. trimestru trudnoće. Uočeno je smanjenje frekvencije navedenih pokreta s napredovanjem trudnoće. Rezultati su pokazali da je najveći broj pokreta lica uočljiv krajem drugog trimestra, osim izoliranog treptanja koje se povećava počevši od 24. tjedna nadalje.<sup>7</sup> Kurjak i suradnici ispitali su različite pokrete i izraze fetalnog lica koji bi mogli eventualno odražavati fetalnu svjesnost.<sup>92</sup> Pokreti koji su praćeni bili su: pokreti čela, obrva, mekih tkiva nosa, nazolabijalne brazde, gornje usne, usne šupljine i jezika, donje usne i brade, očiju i očnih kapaka, usana i usnih kuteva te pokreta lica. Rezultati pokazuju da se ekspresija lica povećava s gestacijskom dobi i da je pred termin porođaja moguća samo njezina kvalitativna analiza, ali ne i kvantitativna. Istraživanje pokazuje da kvalitativne odrednice 4DUZV prikaza različitih fetalnih facijalnih ekspresija i pokreta možda mogu predstavljati različita stanja fetalne svjesnosti.<sup>92</sup> Zagrebačka grupa ističe da je 4DUZV omogućio detaljni pregled anatomije lica te uvid u suptilne pokrete lica i mimiku koji se nikako ili vrlo teško mogu analizirati s 2DUZV. Radi ilustracije, navode da se nisu mogli simultano pratiti pokreti zijevanja, gutanja i pomicanje kapaka. Autori zaključuju da promatranje ekspresije fetalnog lica nema samo dijagnostičko značenje, nego i znanstveno, jer otvara potpuno novo područje za istraživanje, s mnoštvom neodgovorenih pitanja.

Usporedba pojedinih pokreta i znakova u patološkim i normalnim trudnoćama u cijelom uzorku pokazala je statistički značajnu razliku za sljedeće pokrete: izolirana antefleksija glavice, izolirano treptanje, promjene izraza lica (grimase, plaženje jezika), pokreti usta, ( zijevanje, pućenje, gutanje), izolirani pokreti rukom, pokret rukom prema licu, pokreti šake i prstiju, te gestalt percepcija OP. Statističku razliku nisu pokazali

pokreti nogom, te znak sutura. Kada se pokreti u patološkim i normalnim trudnoćama analiziraju prije 32. tjedna uočavaju se sljedeće promjene: suture i dalje ne pokazuju statistički značajnu razliku, pokret nogom dobiva statistički značajnu razliku između istraživanih grupa, dok pokret antefleksije glavice gubi statističku značajnost. Nakon 32. tjedna može se uočiti sljedeće: izolirana antefleksija glavice, izolirano treptanje, promjene izraza lica (grimase, plaženje jezika), pokreti usta (zijevanje, pućenje, gutanje), izolirani pokreti rukom, pokret rukom prema licu, pokreti šake i prstiju, te gestalt percepcija OP pokazuju statistički značajnu razliku između patoloških i normalnih trudnoća. Pokreti nogom i suture ne pokazuju statistički značajnu razliku. Navedena obilježja pokreta nakon 32. tjedna istovjetna su u cijelom uzorku promatranom kroz čitavo razdoblje istraživanja. Prema dobivenim rezultatima, uočava se da pokret „promjena izraza lica“, premda jedva doseže statistički značajnu razliku u patološkoj i normalnoj trudnoći prije 32. tjedna, nakon 32. tjedna doseže izrazitu statističku značajnost. To je u skladu sa zapažanjima da pokreti mimike postaju sve složeniji i brojniji s napredovanjem trudnoće te se lakše uočavaju.<sup>92</sup> Za pokret noge uočava se da do 32. tjedna postoji statistički značajna razlika između patoloških i normalnih trudnoća, dok se nakon 32. tjedna uočena statistička značajnost gubi. Razlog tome može biti otežani cjeloviti prikaz pokreta u punom njegovom opsegu i složenosti. Uočljivo je da suture ne dosežu statistički značajnu razliku kako za cijeli uzorak, tako i za razdoblje prije i nakon 32. tjedna. Ovakav rezultat proizlazi iz učestalosti patološkog nalaza. Uočena su samo četiri slučaja sraštenih sutura, pa ne pokazuju statističku značajnost.

Prema raspodjeli u ukupnoj sumi bodova za cijeli uzorak, najveći udio pripada izoliranom pokretu nogom i antefleksiji glavice. Takav rezultat bi upućivao na zaključak

da se ta dva pokreta najčešće uočavaju odnosno najmanje mijenjaju. Očekivan je najmanji udio sutura, budući da sustav bodovanja uredan prikaz sutura ocijenjuje jednim bodom. Za razdoblje do 32. tjedna i dalje najveći udio u bodovima nosi antefleksija glavice, ali se uočava da na proporcionalnoj važnosti dobiva pokret treptanja. Taj pokret pokazuje veliku varijabilnost, jer pokret nije zapažen u mnogim slučajevima. Hata i suradnici analiziraju pokrete lica 17 fetusa u razdoblju od 20. do 38. tjedna. Tijekom petnaestminutnog pregleda nalaze da su najrjeđi pokreti treptanja, a najčešći različiti pokreti usta.<sup>128</sup>

Nakon 32. tjedna trudnoće postotni udio pojedinog pokreta u ukupnoj sumi bodova se ne mijenja, ostaje isti kao za cijelu grupu. Zbog toga se u tom razdoblju prema proporcionalnoj važnosti ističe i u tom razdoblju antefleksija glavice, a potom izolirani pokreti nogom.

Kada se usporedi distribucija sume bodova za patološke i normalne trudnoće uočava se da je medijan bodova isti, a interkvartilni raspon sličan. Međutim, uz statističku značajnost raspon sume bodova izrazito je širi u patološkim trudnoćama. Kada se trudnoće usporede prije i nakon 32. tjedna takva distribucija sume bodova se ne mijenja, osim što se uočava još niži medijan i interkvartilni raspon u patološkim trudnoćama. Takva distribucija je očekivana i logična s obzirom na udio patoloških trudnoća u kategorijama „umjereno odstupanje od normalnog“ i „nedvojbeno abnormalnog“ u PPNT. Takav rezultat ukazuje da PPNT ima potencijal za razlikovanje fetalnog ponašanja u patološkim i normalnim trudnoćama. Interesantna je razdioba ukupnog zbroja bodova prema „grupama“ pokreta koje možemo skraćeno nazvati mimika, pokreti te gestalt percepcija OP. Uočava se da se distribucija ukupne sume



bodova ne mijenja i istovjetna je u svim usporedbama: patološka i normalna trudnoća, gestacijska dob do 32. tjedna i nakon 32. tjedna. Svi pokreti ručica i nožica u ukupnoj sumi bodova sudjeluju s preko 50%, više od trećine su pokreti mimike, dok na OP otpada 10%. Treba istaći da grupa „mimika“ (usta, gutanje, oči) nosi trećinu ukupne sume bodova. To izravno upućuje da je koncepcija i struktura PPNT podešena tako da koristi sav potencijal i mogućnost 4DUZV u procjeni fetalne mimike.

Usporedba PPNT i ATNAT testa za obje skupine u cijelini ukazuje na statistički značajnu, umjerenu povezanost ovih dvaju testova. U praktičnom smislu riječi, ovakav rezultat upućuje da je neonatolog ATNAT testom uglavnom potvrdio nalaze PPNT. Usporedba PPNT i ATNAT testa prije 32. tjedna trudnoće prikazuje slične rezultate i istovjetan zaključak. Usporedba PPNT i ATNAT testa nakon 32. tjedna ukazuje na nisku povezanost između rezultata dvaju testova jer je nađena statistički značajna razlika između distribucija kategorizirane sume bodova PPNT i ATNAT skora. Takav rezultat se može objasniti većim brojem fetusa koji su svrstani u kategoriju „umjereno odstupanje od normalnog“ (N=24) i višestruko manjeg broja graničnih i abnormalnih nalaza ATNAT testa (N=6). Analizom svih pokreta za oba uspoređivana razdoblja uočava se da su nakon 32. tjedna „lošije“ ocjenjivani antefleksija glavice, pokret nogom i treptanje, najviše pridonijeli povećanom broju fetusa u kategoriji „umjereno odstupanje od normalnog“.

U zaključku možemo konstatirati nekoliko činjenica i kratko rezimirati trenutačnu situaciju i dvojbe u fetalnoj neurologiji. Očigledno je da niti nakon nekoliko desetljeća intenzivnih istraživanja nije dat odgovor na najvažnije pitanje: može li ispitivanje fetalnog ponašanja omogućiti točnu neurološku procjenu fetusa? Levine sumnja u takvu

mogućnost i svoj stav argumentira činjenicom da za neurološku procjenu fetusa ne možemo koristiti najvažnije sastavnice kliničkog neurološkog pregleda malog djeteta: promatranje, interakciju s djetetom radi procjene orijentacije i stanja svijesti, ispitivanje refleksa i tonusa, te integracija svih opažanja. Unatoč pokazanoj suzdržanosti, autor priznaje da je fetalna neurologija „fascinantno područje za buduća istraživanja.”<sup>151</sup> Prechtl kritizira takav stav i upozorava da se dijagnostički pristup malom djetetu ne može doslovno prenositi na novorođenče i fetus.<sup>47</sup> U tom razdoblju dijagnostička strategija mora biti prilagođena kronološkoj dobi pacijenta. Prema autoru, poznavanje dinamičkih neurorazvojnih procesa u fetalnom i novorođenačkom dobu, omogućuje odabir najprikladnije tehnike i metode za istraživanje fetalnog ponašanja. U tom kontekstu ističe dijagnostičku važnost OP u dijagnostičkom smislu, te čvrsto stoji na stajalištu da je neurološka procjena fetusa moguća. U dosadašnjoj diskusiji detaljno su prikazane i istaknute prednosti i nedostaci svake od tehnika i metoda. Može se zaključiti da je njihov osnovni nedostatak jednoobraznost u pristupu, trajanje pregleda, nepraktičnost, a poneke, kao VAS, upitne su i s etičkog stanovišta. Stoga je razumljivo da sve do danas, niti jedna od tih tehnika nije uvedena u rutinsku kliničku primjenu. Iz navedenog je razvidna potreba za osmišljavanjem i uvođenjem pouzdanog dijagnostičkog testa koji bi omogućio probir fetusa s neurooštećenjem u normalnim trudnoćama. Horimoto i suradnici analiziraju s 2DUZV 10 fetusa s abnormalnim ponašanjem i/ili ultrazvučnim prikazom intrakranijskih anomalija. Nakon studiozne, dugotrajne i složene analize pokreta ekstremiteta, disanja, očiju, gutanja i FS, autori sugeriraju da bi se uočene spoznaje o abnormalnom fetalnom ponašanju mogle iskoristiti za izradu probirnog testa.<sup>152</sup> Ovaj prijedlog nije nikad zaživio u praksi jer je nepouzdan i nepraktičan. Morokuma i

suradnici pokušavaju pojednostaviti postupak i skratiti vrijeme 2DUZV pregleda.<sup>153</sup> Oni analiziraju i uspoređuju pet fetusa s abnormalnim fetalnim ponašanjem i ponašanje 29 normalnih fetusa. Na osnovi te usporedbe i uočenih razlika autori predlažu tzv. brzi ultrazvučni pregled koji bi trebao poslužiti za probir neurooštećenih fetusa. Pregled bi trebao trajati prosječno 50 minuta s rasponom od 30 do 60 minuta, a uključuje pokrete ekstremiteta, očiju, disanja i usklađenost pokreta usta s razdobljima bez pokretanja očiju. Postupnik precizno navodi kvantitativne i kvalitativne kriterije koji se moraju ispuniti da bi se nalaz mogao proglasiti normalnim. De Vries naglašava važnost spontane motorike i predlaže obavezan pregled OP u sklopu rutinskog ultrazvučnog pregleda.<sup>91</sup> Pregled bi trebao uključiti glavu, trup i ekstremitete te analizirati njihovu brzinu i amplitudu pokretanja. Detaljniji ultrazvučni pregled trebalo bi se usmjeriti na glavu, uključujući oči i čeljust, trup te barem jednu ruku i nogu. Za fetuse mlađe od 20 tjedana predlaže da pregled traje 15 minuta, za fetuse između 20 i 30 tjedana 30 minuta, a za starije od 30 tjedana 60 minuta.

U ovom radu ispitivane su dijagnostičke mogućnosti 4DUZV u istraživanju obrazaca fetalnog ponašanja u normalnim i patološkim trudnoćama. Obrazložena je ideja koja je dovela do stvaranja PPNT i prikazan način na koji je konstruiran scoring sustav. Test je provjeren u normalnim i patološkim trudnoćama, a ovisno o dobivenom skor u razvrstavao je fetuse u 3 kategorije rizika. Navodimo najvažnija zapažanja prema dobivenim rezultatima: Uspoređujući PPNT u patološkim i normalnim trudnoćama nađena je statistički značajna razlika za sljedeće pokrete: antefleksija glavice ploda, treptanje, izrazi lica, pokreti usta, izolirani pokreti rukom, pokret rukom prema licu, šaka i pokret prstiju te OP. Statistički značajna razlika nije nađena za izolirani pokret nogom

te suture. Kod obiju grupa uspoređenih prije 32. tjedna uočen je nestanak statističke značajnosti za pokrete glavice. Nakon 32. tjedna primjećuje se izrazita statistička značajnost za pokrete iz grupe „mimika“, koja jedva doseže statističku značajnost prije 32. tjedna. Pokreti glavice nakon 32. tjedna također dosežu statističku značajnost. Nasuprot tome, pokreti nogu je gube nakon 32. tjedna. Među najvažnijim zapažanjima treba istaknuti da OP u svim kategorijama zadržavaju izrazitu statističku značajnost. Kako je dijagnostičko značenje OP iznimno važno, ovaj rezultat bitno dopinosti vrijednosti testa. Rezultati ukazuju na promjene u fetalnim obrascima ponašanja tijekom trudnoće i posve su logični, jer su sukladni s maturacijskim procesima fetalnog SŽS. Razlike koje se javljaju za pojedine pokrete u cjelokupnom razdoblju mogu upućivati na pogrešne zaključke. To potvrđuje analiza pokreta prije i nakon 32. tjedna. Ove razlike treba uvažiti i praktično ih primijeniti. To znači da bi u kliničku praksu trebalo uvesti PPNT za oba razdoblja s prilagođenim sustavom bodovanja. Čini se da je na osnovi nekih dobivenih rezultata i dojma pretraživača, trajanje pregleda moguće skratiti grupiranjem pojedinih srodnih pokreta. Pri tom bi se fetalna mimika, OP te pokreti ruku i nogu pregledavale i procjenjivale kao zaseban, pojedinačni parametar.

Iako sraštene suture nisu pokazivale statističku značajnost, zbog visoke specifičnosti znaka potrebno ih je revalorizirati i drugačije ocjenjivati.

Poslije porođaja rezultati PPNT su uspoređivani s ATNAT testom, a po potrebi testom OP. Na osnovi dobivenih rezultata uočena je za obje skupine trudnoća umjerena, statistički značajna povezanost oba testa. Međutim, ona se gubi nakon 32. tjedna. I taj rezultat ukazuje da je PPNT potrebno prilagoditi gestacijskoj dobi. Treba istaknuti da je PPNT prvi prenatalni probirni test koji koristi sustav bodovanja za procjenu fetalnog

ponašanja. Na taj način se objektivizira nalaz i omogućuje uspoređivanje rezultata između više istraživača.

Može se zaključiti da je 4DUZV uistinu moćno sredstvo za istraživanje fetalnih obrazaca ponašanja, kako u normalnim, tako i u patološkim trudnoćama. PPNT je za sada prvi, ali vrlo obećavajući korak i putokaz ka stvaranju pouzdanog probirnog prenatalnog testa koji bi trebao prepoznati oštećenje fetalnog SŽS. U ovom stadiju istraživanja ne treba ga precijeniti, ali niti podcijeniti. Buduća istraživanja će potvrditi njegovu vrijednost. Suradnja nekoliko renomiranih suradnih centara s velikim brojem pacijentica trebala bi dovesti do željenog cilja.

## 6. Zaključak

1. Izrada i koncepcija prenatalnog probirnog neurološkog testa (PPNT) omogućuje da se kroz sustav bodovanja valorizira, prikaže i obradi četverodimenzionalni ultrazvučni nalaz.

2. Dokazana je statistički značajna visoka reproducibilnost za ponovljena mjerenja. (Spearman test  $R = 0.951$ ;  $p < 0.001$  za ukupni skor)

3. Raspodjela udjela ukupne sume bodova PPNT-a za pojedine kategorije pokreta ne mijenja se i istovjetna je u patološkim i normalnim trudnoćama. Trećina bodova u PPNT odnosi se na pokrete mimike, preko 50% na pokrete nogu i ruku, a 10% na Opće pokrete.

4. Fetalni obrasci ponašanja u normalnim i patološkim trudnoćama se razlikuju. Za cjelokupno razdoblje između 20. i 36. tjedna dokazana je statistički značajna razlika za čak 8 od ukupno 10 promatranih obrazaca fetalnih pokreta. To se odnosi na antefleksiju glave, treptanje, promjene izraza lica, pokrete usta, izolirane pokrete rukom, pokrete rukom prema licu, pokrete prstiju i šake i Opće pokrete. Za izolirane pokrete nogom i suture nije uočena statistički značajna razlika.

5. Pokreti fetalne mimike se češće prikazuju nakon 32. tjedna, a pokreti treptanja pokazuju najveću varijabilnost u pojavljivanju. Antefleksija glavice pokazuje statističku

značajnost unutar promatranih skupina tek nakon 32. tjedna, dok za pokrete nožica vrijedi obrnuto.

6. Usporedba PPNT- a i ATNAT –a (Amiel -Tisson neonatalni neurološki test) ukazuje na umjerenu povezanost dobivenih rezultata za cjelokupnu skupinu te za razdoblje do 32. tjedna. Nakon 32. tjedna, zbog statistički značajne razlike u rezultatima, povezanost PPNT -a i ATNAT -a nestaje.

7. PPNT je za sada prvi prenatalni dijagnostički test koji se temelji na tehnici 4DUZV. Neophodna su daljnja usavršavanja testa, prije svega u usklađivanju prema gestacijskoj dobi, načinu ocjenjivanja znaka sraštenih sutura te grupiranjima pojedinih sličnih obrazaca ponašanja u zajedničke kategorije.

Rezultati ovog istraživanja ohrabruju, a njegovu vrijednost mogu potvrditi ili odbaciti velika kolaborativna istraživanja.

## 7. Sažetak

Istraživanja fetalnog ponašanja nažalost nikad nisu izazivala veći interes kod kliničara. Unatoč tome, zahvaljujući prije svega studijama na dvodimenzionalnom ultrazvuku, postignut je veliki napredak u istraživanju fetalnog ponašanja. Međutim, prije petnaestak godina došlo je do evidentnog zastoja u istraživanjima. Posljednjih nekoliko godina istraživanja fetalnog ponašanja tehnikom 4DUZV pobuđuju sve veći interes znanstvene javnosti.

U ovom istraživanju uspoređivali smo fetalno ponašanje na 116 patoloških i 110 normalnih trudnoća. Kriteriji za uključivanje u patološke trudnoće opširno su prikazani u poglavlju materijali i metode. Na osnovi dosadašnjih saznanja i iskustava naše grupe te u suradnji sa drugim istraživačima, konstruiran je tzv. prenatalni probirni neonatološki test - PPNT. Test podrazumijeva sustav bodovanja pojedinih pokreta koji se analiziraju s 4DUZV u razdoblju od 20. do 36. tjedna trudnoće. Pokreti koji se analiziraju i boduju su: izolirana antefleksija glavice, izolirano treptanje, promjene izraza lica (grimase, plaženje jezika), usta (pućenje, zijevanje, gutanje), izolirani pokreti rukom, izolirani pokreti nogom, pokreti rukom prema licu, šaka – pokreti prstiju, gestalt percepcija općih pokreta - OP (istraživačev dojam o općim pokretima). Prema ukupnom broju bodova, svaki fetus se svrstava u jednu od skupina PPNT. Skupine su označene kao „nedvojbeno abnormalno“, „umjereno odstupanje od normalnog“ i „normalno“. Rezultati PPNT uspoređivani su s neonatološkim neurološkim testovima: test prema Amiel – Tisson, tzv. ATNAT test i, po potrebi, s testom Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders -Algri.



Objekti skupine trudnoća bile su usporedive prema dobi, paritetu i trajanju trudnoće. Dokazana je visoka reproducibilnost za ponovljena mjerenja (Spearman test  $R = 0.951$ ;  $p < 0.001$  za ukupni skor)

Usporedbom normalnih i patoloških trudnoća uočeno je da se osam od ukupno deset analiziranih obrzaca fetalnog ponašanja PPNT statistički razlikuju. To se odnosi na pokrete glavicom, pokrete treptanja, pokrete lica, pokrete usta, pokrete rukom prema licu, izolirane pokrete rukom, pokreti prstiju i šake. Nije uočena statistički značajna razlika za pokrete nogom i suture. Iako su u patološkoj skupini trudnoća uočena četiri ploda sa sraštenim suturama, nije dobivena statistički značajna razlika. Kada se trudnoće iz obje skupine analiziraju prije i nakon 32. tjedna, rezultati se neznatno mijenjaju. Tako npr. antefleksija glavice pokazuje statističku značajnost unutar promatranih skupina nakon 32. tjedna, dok za pokrete nožica važi obrnuto. Pokreti fetalne mimike se češće prikazuju nakon 32. tjedna, dok pokreti treptanja pokazuju najveću varijabilnost u pojavljivanju.

Kada se slični pokreti grupiraju u tri veće zajedničke skupine (pokreti ekstremiteta, pokreti mimike i OP) uočava se da razdioba ukupne sume bodova ostaje podjednaka u obje skupine trudnoća. Tako npr. više od 50% ukupne sume bodova otpada na pokrete ručica i nožica, više od jedne trećine na pokrete mimike, a oko 10% na OP. Usporedba PPNT-a i ATNAT-a ukazuje na umjerenu povezanost dobivenih rezultata za promatrano razdoblje od 20. do 36. tjedna. Isti odnos se zadržava ako ih uspoređujemo za razdoblje do 32. tjedna. Nakon 32. tjedna rezultati PPNT-a i ATNAT-a pokazuju statistički značajnu razliku što ukazuje na njihovu slabu povezanost u tom razdoblju. Takav nalaz upućuje na to da se sustav bodovanja prilagodi kvalitativnim i kvantitativnim

promjenama pokreta u navedenim razdobljima trudnoće te da se na adekvatniji način valorizira nalaz sraštenih sutura.

Može se zaključiti da je PPNT, za sada, prvi prenatalni neurološki probirni test koji se temelji na tehnici 4DUZV. Prvi rezultati su obećavajući, a njegovu vrijednost će potvrditi ili odbaciti buduća istraživanja. Za sada ge ne treba precijeniti, ali niti podcijeniti.

## **8. Summary**

The study of fetal behavior never sparked much interest with clinicians. Despite this fact much progress has been made mainly on studies that used two dimensional ultrasound. Fifteen years ago there was a noted decline in production of new studies. With the merge of four dimensional ultrasound the studies have begun to interest the investigators. Recent studies by the Zagreb group and others support this.

In this study we compared the fetal behavior in 116 high risks and in 110 normal pregnancies. Inclusion criteria are defined and are presented in Material and methods. Based on our present knowledge, experience and in cooperation with other international investigators we have constructed a prenatal neurological screening test called PPNT. The test is a scoring system that is based on specific fetal movement patterns and signs looked at from 20. to 36. week of gestation. The test consists of: overlapping sutures, isolated anteflexion of the head, isolated blinking, facial expressions (grimacing, tongue expulsion) mouth (mouthing, jawing, swallowing), isolated hand movement, isolated leg movement, hand to face movement, fist and finger movements, Gestalt perception of General movements. According to the total score, each fetus is placed in to one of the subgroups of PPNT. The subgroups are: definitely abnormal, moderately deviant from normal and normal. The results of PPNT were compared with neonatal neurological test Amiel Tisson's neonatal assessment test and test of General movements by Prechtl and Hadders-Algra.

Both study groups were paired according to age, parity and gestational age. A high reproducibility was shown for repeated measurements (Spearman test  $R = 0.951$ ;  $P < 0.001$  for total score).

Comparing the two groups revealed that 8 out of 10 observed parameters had a statistically significant difference. The parameters with statistical significance are: isolated anteflexion of the head, isolated blinking, facial expressions (grimacing, tongue expulsion) mouth (mouthing, jawing, swallowing), isolated hand movement, hand to face movement, fist and finger movements, Gestalt perception of General movements. The parameters with no statistical significance are overlapping sutures and isolated leg movements. Although 4 fetuses had presence of overlapping sutures in the group of high risk pregnancy, no statistical significance was reached for this parameter.

If we analyze the pregnancies from both groups using a cut of gestation of 32 weeks there is minimal change in the final score. For example isolated anteflexion shows significance after 32 weeks and isolated leg movements show significance before 32 weeks. Facial expressions are more often after 32 weeks while blinking has the greatest variability in occurrence.

If similar movements are grouped in three separate groups we notice that the cumulative end score was identical in both studied groups. For example more than 50% of total score belongs to hand and leg movements, one third to facial expressions and about 10% to General movements.

Comparison of PPNT and ATNAT shows moderate correlation of data for the studied groups between 20. to 36. weeks of pregnancy. This relation is kept if we compare them for time period up to 32. week. After 32. week the results show a

statistically significant difference for the two tests. These results are pointing to the fact that in future the PPNT should be adjusted for these two periods and that the sign of overlapping sutures should be evaluated more accordingly.

In conclusion PPNT is the first prenatal neurological diagnostic test based on four dimensional ultrasound. The first results are promising, but its value has yet to be evaluated in future studies. For now it should not be under or overestimated.

---

## 9. Literatura

1. Preyer W. Spezielle physiologie des embryo. Untersuchungen uber die lebenserscheinungen vor der geburt. Leipzig, Germany : Grieben; 1885.
2. Ahlfed F. Uber bisher noch nicht beschreibende intranuterine bewegungen des kindes. Verh Dtsch Ges Gynaekol 1888 ; 2 :2003-9.
3. Minkowski M. Neurobiologische studien am menschlichen foetus. U: Abderhalden E,ur. Handbuch der biologischen arbeitsmethoden. Berlin: Urban und Schwarzenberg: 1928; str 511-618.
4. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? J Perinat Med. 2007; 35(1):10-27.
5. Badawi N, Kurinczuk J, Keogh J, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-controlle study. BMJ 1998; 317(7172): 1549-53.
6. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. Neursci Lett 2004; 361(1-3): 111-4.

- 
7. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, et al. Normal standards for fetal neurobehavioral developments--longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2006; 34(1):56-65.
  8. Hepper PG. Fetal habituation: another Pandora's box? *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(4): 274-8.
  9. Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behavior I. Qualitative aspects. *Early Human Dev* 1982; 7: 301-22.
  10. Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behavior II. Quantitative aspects. *Early Human Dev* 1985; 12: 99-120.
  11. Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behavior III. Individual differences and consistencies. *Early Human Dev* 1988; 16: 85-103.
  12. Prechtl HFR. Ultrasound studies of human fetal behaviour. *Early Hum Dev* 1985;12: 91-8.
  13. Hadder's Algra M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J Pediatr* 2004; 145: 12-8.

- 
14. Stafstrom CE, Johnston D, Wehner JM, Sheppard JR. Spontaneous neural activity in fetal brain reaggregate culture. *Neuroscience* 1980; 10: 1681-9.
  15. Streit J. Regular oscillations of synaptic activity in spinal networks in vitro. *J Neurophysiol* 1993; 70: 871-8.
  16. Okado N. Development of the human cervical spinal cord with reference to synapse formation in the motor nucleus. *J Comp Neurol* 1980;191:495-513.
  17. Landmesser LT, Morris DG. The development of functional innervation in the hind limb of the chick embryo. *J Physiol* 1975; 249: 301-26.
  18. Kostovic I, Judas M, Petanjek Z, Simić G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol* 1995; 19(2): 85-102.
  19. Salihagic-Kadic A, Medic M, Kurjak A, et al. Four-dimensional sonography in the assessment of fetal functional neurodevelopment and behavioral patterns. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2005;5:154–68.
  20. Joseph R. Fetal brain and cognitive development. *Dev Rev* 1999; 20: 81-98.
  21. Pomeroy SL, Kim JY. Biology and pathobiology of neuronal development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 61(1):41-6.



- 
22. Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990; 274: 441-70.
23. Molliver ME, Kostovic I, Van der Loos H. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res* 1973; 50: 403-7.
24. Anand KJS, Phil D, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Ped Clin North Am* 1989; 36: 795-822.
25. Kostovic I, Rakic P. Development of prestriate visual projections in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient cholinesterase staining. *J Neurosci* 1984; 4: 25-42.
26. Kostovic I, Goldman-Rakic PS. Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol* 1983; 219: 431-47.
27. Kostovic I, Judas M. Coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 388-93.

- 
28. Kostovic I, Judas M, Rados M, Hrabáč P. Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2002; 12: 536-44.
29. Sporns O, Edelman GM. Solving Bernstein's problem: a proposal for the development of coordinated movement by selection. *Child Dev* 1993; 64: 960-81.
30. Changeux JP. Variation and selection in neural function. *Trends Neurosci* 1997; 20 (7): 291-3.
31. Buhta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29: 357-72.
32. Lightman SL, Insel TR, Ingram CD. New genomic avenues in behavioral neuroendocrinology. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 369-72.
33. Kostovic I. Prenatal development of nucleus basalis complex and related fibre system in man: a histochemical study. *Neuroscience* 1986; 17: 1047-77.
34. Preczhl HFR. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 836-42.

- 
35. Awoust J, Levi S. Neurological maturation of the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1983; 9: 583-7.
36. Inoue M, Koyanagi T, Nakahara H. Functional development of human eye-movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 170-4.
37. D'Elia A, Pighetti M, Moccia G, Santangelo N. Spontaneous motor activity in normal fetuses. *Early Human Dev* 2001; 65(2): 139-47.
38. Natale R, Nasello-Paterson C, Turlink R. Longitudinal measurements of fetal breathing, body movements, and heart rate accelerations, and decelerations at 24 and 32 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 256-63.
39. Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(4): 363-71.
40. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB Jr, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*. 1982; 6(2):177-95.

- 
41. Visser GHA, Mulder EJH. The effect of vibro-acoustic stimulation on behavioural state organization. *Am J Ind Med* 1993; 23:531-9.
42. Visser GHA. Fetal behaviour: a comentary. *Neurobiol Aging* 2003; 24:47-9.
43. Arabin B, Riedewald S. An attempt to quantify characteristic of behavioural states. *Am J Perinatol* 1992; 9(2): 115-9.
44. Arduini D, Rizzo G, Casorio L, Boccoloni MR, Romanini C, Mancuso S. Behavioural state transitions in healthy and growth retarded fetuses. *Early Hum. Dev* 1989; 19:155-66.
45. Vliet MAT, Marin CB, Nijhuis JG, Prechth FHR. The relationship between fetal activity and behavioural states and fetal breathing movments in normal and growth retarded fetuses. *Am J. Obstet Gynecol* 1985; 153: 582-8.
46. Mulder EJH, Visser GHA, Bekedem BJ, Prechtl HFR. Emergence of behavioural states of type-1 diabetic women. *Early Hum Dev* 1987; 15:231-52.
47. Prechtl HFR, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 81-4.

- 
48. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990;23:151-8.
49. Prechtl HFR: State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997;50:1-4.
50. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements : a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005 ; 11(1) : 61-7.
51. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants--review of the methodology. *Early Hum Dev* 1997; 50; 47-60.
52. Kainer F, Prechtl HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 1997;50:13-25.
53. Sival DA, Visser GHA, Prechtl HFR. The effect of intrauterine growth retardation on the quality of general movements in the human fetus. *Early Hum Dev* 1992 ; 23 : 119-32.
54. Visser GHA, Laurini RN, De Vries JIP, Prechtl HFR. Abnormal motor behaviour in anencephalic fetuses. *Early Hum Dev* 1985; 11: 221-9.

---

55. De Vries JIP, Fong BF. Changes in fetal motility as a result of congenital disorders : an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 590-9.

56. Ianniruberto A, Tajani E. Ultrasonographic study of fetal movements. *Semin Perinatol* 1981; 5(2): 175-81.

57. Milani-Comparetti A, Gidoni EA. Pattern analysis of motor development and its disorders. *Dev Med Child Neurol* 1967; 9:625-30.

58. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A, Milenković M, Maiz N, Scazzocchio E. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: comparison between 2D and 4D scanning. *J Perinat Med* 2005; 33(5): 406-14.

59. Kurjak A, Azumendi G, Veccek N et al.. Fetal hand movements and facial expression in normal pregnancy studied by four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2003; 31:496-508.

60. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A, Carrera JM, Azumendi G. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life – a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J Perinat Med* 2004; 32(4): 346-53.

- 
61. Kozuma S, Baba K, Okai T, Taketani Y. Dynamic observation of the fetal face by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(4): 283-4.
62. Di Pietro JA, Costigan KA, Pressman EK. Fetal movement detection: Comparison of the Toitu actograph with ultrasound from 20 weeks gestation. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 237-42.
63. Maeda K, Tatsumura M, Nakajima K. Objective and quantitative evaluation of fetal movement with ultrasonic Doppler actocardiogram. *Biol Neonate* 1991; 60: 41-51.
64. Yoshizato T, Koyonagi T, Takashima T, Satoh H, Akazawa K, Nakano H. The relationship between age-related heart rate changes and developing brain function: A model of anencephalic human fetuses in utero. *Early Hum Dev* 1994; 36: 101-12.
65. DiPietro JA. Neurobehavioral assessment before birth. Mental retardation and developmental disabilities 2005; 11: 4-13.
66. Carter MC. Present day performance qualities of cardiotocographs. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(9): 10-4.
67. Dalton K, Dawes GS, Patrick JE. The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. *Am J Obst Gynecol* 1983; 146: 456-62.

---

68. Pillai M, James D. Are the behavioural states of newborn comparable to those of the fetus? *Early Hum Dev* 1990; 22: 39-49.

69. Leader LR, Baillie P, Martin B, Malteno L, Wychank S. Fetal responses to vibrotactile stimulation, a possible predictor of fetal and neonatal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1984; 24: 251-6.

70. Gagnon R, Foreman J, Hunse C, Patrick J. Effects of low - frequency vibration on human term fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 162: 1479-85.

71. Groome LJ, Gotlieb SJ, Neely CL, Waters MD. Developmental trends in fetal habituation to vibroacoustic stimulation. *Am J Perinatol* 1993; 10: 46-9.

72. Van Heteren CF, Boekkooi PF, Jongsma HW, Nijhuis JG. Fetal learning and memory. *Lancet* 2000; 356: 1169-70.

73. Goldkrand JW, Litvack BL. Demonstration of fetal habituation and patterns of fetal heart respons to vibroacoustic sitmulation in normal and high risc pregnancies. *J Perinatol* 1991; 11(1):25-9.

74. Laventhal NT, Dildy GA, Belfort MA, Fetal tachyarrhythmia associated with vibroacoustic stimulation. *Obstet Gynecol.* 2003;101: 1116-8.



---

75. Zimmer EZ, Divon Y. Fetal vibroacoustic stimulation. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 451-7.

76. Kisilevsky BS, Muir DW, Low JA. Human fetal and subsequent newborn responses to sound and vibration. *Infant Behav Dev* 1991; 14: 1-26.

77. Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Cohen H, Le Houzec R, Busnel MC. Fetal responses to acoustic stimulation depend on heart rate variability pattern, stimulus intensity and repetition. *Early Hum Dev* 1986;13: 269-83.

78. Kisilevsky BS, Muir DW, Low JA. Maturation of fetal responses to vibroacoustic stimulation. *Child Dev* 1992; 63(6): 1497-508.

79. Di Pietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Hilton SC, Johnson TR. Fetal neurobehavioural development. *Child Dev* 1996; 67: 2553-67.

80. Kiuchi M, Nagata N, Ikeno S, Terkawa N. The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: how it differs from vibroacoustic stimulation. *Early Hum Dev* 2000; 58: 153-65.

81. Bax M. Committee for the definition of cerebral palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-6.

- 
82. Greenwood C, Newman S, Impey L, Johanson A. Cerebral palsy and clinical negligence litigation: a cohort study. *BJOG* 2003; 110: 6-11.
83. Strijbis EMM, Oudman I, Van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1357-65.
84. Badawi N, Kurniczuk J, Keogh JM. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: The western australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1554-8.
85. Rosen MG, Diskinson JC. The incidence of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 417-23.
86. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349: 1765-9.
87. Clark SL, Hankin GDV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy-fact and fiction. *Am J Obstet and Gynecol* 2003; 72: 865-8.
88. Amiel-Tison C, Gosselin J, Kurjak A. Neurosonography in the second half of fetal life: a neonatologist's point of view. *J Peinat Med* 2006;34: 437-46.

- 
89. Hadders-Algra M, Klip-Van den Nieuwendijk WJ, Martijn A, van Eyken L.  
Assessment of general movements: towards a better understanding of a sensitive method to evaluate brain function in young infants. *Dev Med Child Neurol* 1997;39: 89-99.
90. Hadders-Algra M. Putative neural substrate of normal and abnormal general movements. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31(8): 1181-90.
91. De Vries JIP, Fong BF. Normal fetal motility : an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 701-11.
92. Kurjak A, Azumendi G, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A. Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1): 16-28.
- 93 Guerra FA, Isla AI, Aguilar RC, Fritz EG. Use of free-hand three-dimensional ultrasound software in study of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 329-34.
94. Timor Tritsch IE, Monteagudo A. Three and four- ultrasound in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(2):157-75.
95. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Božek T, Funduk- Kurajak B, Ujević B. Prenatal diagnosis: what does four-dimensional ultrasound add? *J Perinat Med* 2002; 30(1): 57-62.

- 
96. Timor-Tritsch IE, Platt LD. Three dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14(6): 569-75.
97. Maeada K, Kurjak A. Is 3D and 4D sonography safe for the fetus? U: Kurjak A, Azumendi G,ur: Fetus in three dimensions.1st ed. London, Informa Healthcare; 2007, str.507-511.
98. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurological assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002;27(3): 196-212.
99. Velazquez M, Rayburn W. Antenatal evaluation of the fetus using fetal movement monitoring. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 993-1004.
100. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev* 1990; 23: 193-233.
101. Prechtl HFR, Ferrari F, Cioni G. Predictive value of general movements in asphyxiated fullterm infants. *Early Hum Dev* 1993; 35:91-120.
102. Ten Hof J, Nijhuis IJ, Mulder EJ et al. Longitudinal study of fetal body movements: nomograms, intrafetal consistency, and relationship with episodes of heart rate pattern A and B. *Pediatr Res* 2002;52(4):568-75.

- 
103. Schmidt W, Cseh I, Hara K, Kubli F. Maternal perception, tocodynamometric findings and real-time ultrasound assessment of total fetal activity. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 85–90.
104. Sorokin Y, Pillay S, Dierker LJ, Hertz RH, Rosen MG. A comparison between maternal, tocodynamometric, and realtime ultrasonographic assessments of fetal movement. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 456–60.
105. Rayburn WF. Fetal body movement monitoring. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 1990; 17(1):95-110.
106. Johanson TBR, Jordan ER, Paine LL. Doppler recordings of fetal movements: comparison with maternal perception. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 42-3.
107. Kisilevsky BS, Killen G, Muir DW, Low JA. Maternal and ultrasound measurements of elicited fetal movements: a methodologic consideration *Obstet Gynecol* 1991; 77: 889-92.
108. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of fetal biophysical profil. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787-93.

- 
109. Devoe LD, Jones CR. Nonstress test: evidence-based use in high-risk pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002; 45(4): 986-92.
110. Schmidt W, Hara K, Cseh I. Fetal motor activity and acceleration in the cardiotocogram. Geburtshilfe Frauenheilkd 1983; 43: 548–51.
111. VanWoerden EE, van Geijn HP, Caron FJ, Mantel R. Spectral analysis of fetal heart rhythm in relation to fetal regular mouthing. Int J Biomed Comput 1990; 25: 253–60.
112. Swartjes JM, van Geijn HP, Mantel R, Shoemaker HC. Quantified fetal heart rhythm at 20, 32, and 38 weeks of gestation and dependence on rest-activity patterns. Early Hum Dev 28:27-36.
113. Gangnon R, Benzzaquen S, Nunse C. The fetal sound environment during vibroacoustic stimulation in labor. Obstet Gynecol 1992; 79: 950-5.
114. Zimmer EZ, Chao CR, Guy GP, et al. Vibroacoustic stimulation evokes human fetal micturition Obstet Gynecol 1993; 81(2): 178-80.
115. Petrikovsky B, Schfrin B, Diana L. The effect of fetal acoustic stimulation on fetal swallowing and amniotic fluid index. Obstet Gynecol 1993; 81: 548-50.

- 
116. Sherer DM, Abramowicz JS, Hearn-Stebbins B, Woods JR. Sonographic verification of a nuchal cord following a vibratoy acoustic stimulation-induced sever variable fetal heart rate decelerations wth expedient abdominal delivery. *Am J Perinatol* 1991; 8(5): 345-6.
117. Maesel A, Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Effect of vibroacoustic stimulation on blood circulation in the middle cerebral and umbilical arteries in healthy term fetuses. *J Maternal Fetal Invest* 1994; 4: 69-72.
118. Maeda K. Quantative studies on fetal actocardiogram. *Croat Med J* 2005;46: 792-6.
119. Maeda K, Tatsumura M, Serizawa M. Classification and evaluation of fetal behavior with actocardiogram. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2006; 6(3-4): 163-71.
120. Maeda K, Morokuma S, Yoshida S Y, Ito T, Pooh RH, Serizawa M. Fetal behavior analyzed by ultrasonic actocardiogram in cases with central nervous system lesions. *J Perinat Med* 2006; 34(5): 398-403.
121. Mulder EJ, Morssink LP, van der Schee T, Visser GH. Acute maternal alcohol consumption disrupts behavioral state organization in the near-term fetus. *Pediatr Res* 1998; 44(5): 774-9.

---

122. Prechtl HFR. The organisation of behavioural states and their dysfunction. *Sem Perinatol* 1992; 65-72.

123. Arduini D, Rizzo G, Giorlandino C, Valensise H, Dell Acqua S, Romanini C. The development of fetal behavioural states: a longitudinal study. *Prenat Diag* 1986; 6(2):117-24.

124. Hepper PG. Fetal behavior: why so sceptical? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 145-8.

125. Lee A. Four-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis: leading edge in imaging technology. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001;1:144-8.

126. Yigiter AB, Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(11):707-21.

127. Yan F, Dai SY, Akther N, Kuno A, Yanagihara T, Hata T. Four-dimensional sonographic assessment of fetal facial expression early in the third trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94(2):108-13.

128. Hata T, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Kimura K. Real-time 3-D sonographic observation of fetal facial expression. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(4):337-40.



- 
129. Pooh RK, Ogura T. Normal and abnormal fetal hand position and movement in early pregnancy detected by three- and four- dimensional ultrasound. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 14: 2004;4(1):46-51.
130. Kurjak A, Carrera J, Medic M, Azumendi G, Andonotopo W, Stanojevic M. The antenatal development of fetal behavioral patterns assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(6):401-16.
131. Kurjak A, Pooh RK, Merce LT, Carrera JM, Salihagić-Kadić A, Andonotopo W. Structural and functional development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography. *Fertil Steril*; 84(5):1285-99.
132. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A, Milenkovic D, Maiz N, Scazzocchio E. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: comparison between 2D and 4D sonographic scanning. *J Perinat Med* 2005;33(5):406-14.
133. Visser GH, Bekedam DJ, Mulder EJ, van Ballegooie E. Delayed emergence of fetal behaviour in type-1 diabetic women. *Early Hum Dev* 1985; 12(2): 167-72.
134. Mulder EJ, Visser GH. Growth and motor development in fetuses of women with type-1 diabetes. II. Emergence of specific movement patterns. *Early Hum Dev* 1991;25(2):107-15.

- 
135. Mulder EJ, Leiblum DM, Visser GH. Fetal breathing movements in late diabetic pregnancy: relationship to fetal heart rate patterns and Braxton Hicks' contractions. *Early Hum Dev* 1995 24;43(3):225-32.
136. Reece EA, Hagay Z, Roberts AB et al. Fetal doppler and behavioral responses during hypoglycemia induced with the insulin clamp technique in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1):151-5
137. Van Vliet MA, Martin CB, Nijhuis JG, Prechtl HF. Behavioural states in growth-retarded human fetuses. *Early Hum Dev* 1985;12:183-97.
138. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Computerized analysis of behavioural states in asymmetrical growth retarded fetuses. *J Perinat Med* 1988;16(4):357-63.
139. Rizzo G, Arduini D, Pennestri F, Romanini C, Mancuso S. Fetal behaviour in growth retardation: its relationship to fetal blood flow. *Prenat Diagn* 1987 ;7(4):229-38.
140. Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ, Zonneveld MF, Morssink LP. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. *Early Hum Dev* 1993;31(3):195-208.

- 
141. Andonotopo W, Kurjak A. The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography. *J Perinat Med* 2006;34:471-8.
142. Hepper PG, Shahidullah S. Trisomy 18: behavioral and structural abnormalities. An ultrasonographic case study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2(1): 48-50.
143. Ahmed B, Kurjak A, Andonotopo W, Khenyab N, Saleh N, Al-Mansoori Z. Fetal behavioral and structural abnormalities in high risk fetuses assessed by 4d sonography. *Ultrasound Rev Obstet and Gynecol* 2005; 5: 1–13.
144. Bale JF, Murph JR. Congenital infections and the nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(4): 669-90.
145. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factor for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(3): 425-36.
146. O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1998; 147(4): 362-9.
147. Hemminiki K, Xinjun L, Sundouist K. High familial risk for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 235-41.

- 
148. Parisi P, Francia A, Vancore N, Fiore S, Giallonardo AT, Manfredi M. Psychomotor development and general movements on offspring of women with epilepsy and anticonvulsant therapy. *Early Hum Dev* 2003; 74: 97-108.
149. Kostović I, Judoš M. Prolonged coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 388-93.
150. Osiovič H, Barrington K. Prenatal ultrasound diagnosis of seizures. *Am J Perinatol* 1996;13:499-501.
151. Levine M. Fetal activity, behaviour and neurology: fact or fiction? *Arch Dis Child* 1993; 69:1-2.
152. Horimoto N, Koyanagi T, Maeda H et al. Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch Dis Child* 1993; 69 (1): 3–8.
153. Morokuma S, Fukushima K, Yumoto Y et al. Simplified ultrasound screening for fetal brain function based on behavioral pattern. *Early Hum Dev* 2007;83(3):177-81.

---

## 10. Životopis

Rođen sam 17. siječnja 1957g. u Livnu gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu u Rijeci 1980 g. u redovitom petogodišnjem roku. Nakon odsluženog vojnog roka, tri godine sam radio kao liječnik sekundarac na ginekološkom i kirurškom odjelu Opće bolnice Livno. Specijalizirao sam ginekologiju i porodništvo na Klinici za ženske bolesti i porođaje u Petrovoj, gdje sam sam položio specijalistički ispit 1988 g. Na Medicinskom fakultetu u Zagreb sam završio poslijediplomski studij iz perinatologije 1989 g., a 1991g. sam obranio znanstveni magistarski rad na temu "Učestalost i rizični faktori tromboembolijske bolesti u trudnoći, porođaju i babinju".

Od 1991 g. radim na Klinici za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice „Sveti duh“ u Zagrebu. Uz klasičnu ginekologiju i porodništvo, uže područje kojim se bavim je prenatalna dijagnostika odnosno dijagnostički i terapijski invazivni ultrazvučni zahvati. Aktivno sudjelujem u dodiplomskoj nastavi, predajem i vodim vježbe na poslijediplomskim tečajevima stalnog usavršavanja 1. kategorije. Redoviti sam sudionik na mnogobrojnim inozemnim i hrvatskim ginekološkim kongresima, seminarima ili stručnim sastancima. Sudjelovao sam u organizaciji međunarodnih kongresa koji su održani u Hrvatskoj. Boravio sam u inozemstvu na Ginekološkoj klinici Aachen radi stručnog usavršavanja. Kao autor i koautor objavio sam 34 znanstvena i stručna rada, od koji je devet citirano u CC. Autor sam devet poglavlja u domaćim i pet poglavlja u stranim knjigama i udžbenicima. Aktivni sam suradnik na dva znanstveno istraživačka projekta MZOŠ-a. Član sam nekoliko strukovnih udruženja iz ginekologije, perinatologije i ultrazvuka. Naziv „primarius“ stekao sam 2007g. Mentor sam liječnicima

---

na specijalizaciji iz ginekologije i porodništva. Zamjenik sam ravnatelja OB "Sveti duh" Zagreb i v.d. predstojnika Klinike za ginekologiju i porodništvo. Trenutno sam direktor međunarodne škole za ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu „Ian Donald“, za Hrvatsku.

Oženjen sam i otac devetnaestogodišnje kćeri i šesnaestogodišnjeg sina. Dragovoljac sam Domovinskog rata iz 1992 g.